

Aus der Chirurgischen Klinik
des Klinikum Charlottenburg
der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr. E. S. Bücherl

**BIOINKORPORATION
HAUTANASTOMOSIERTER
KUNSTSTOFFRÖHRCHEN
IM KLEINTIERVERSUCH**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der
Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin**

1984

vorgelegt von

Alexander Philipp

aus Siegen

19084

Aus der Chirurgischen Klinik
des Klinikum Charlottenburg
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. E. S. Bücherl

BIOINKORPORATION
HAUTANASTOMOSIERTER
KUNSTSTOFFRÖHRCHEN
IM KLEINTIERVERSUCH

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der
Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

1984
vorgelegt von
Alexander Philipp
aus Siegen

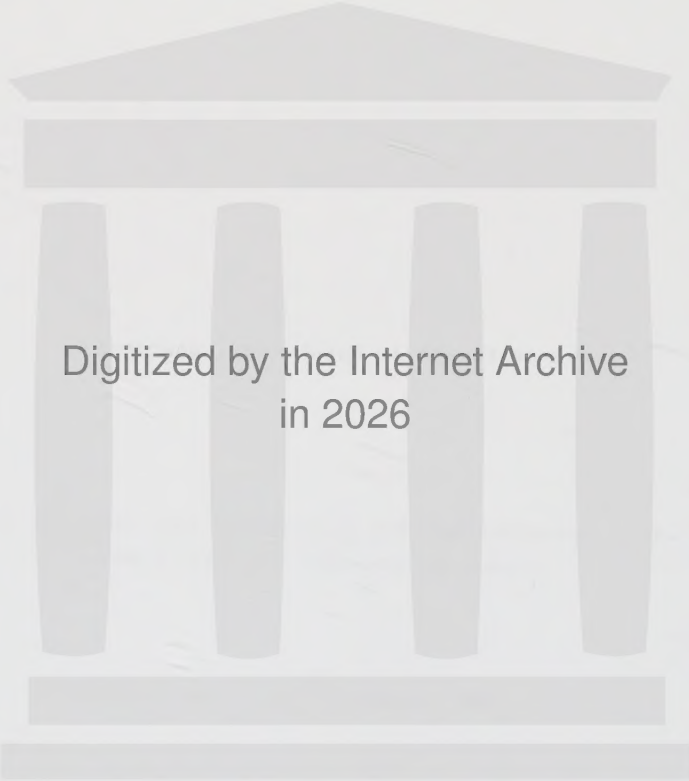
Referent: Prof. Dr. E. S. Bücherl

Korreferent: Prof. Dr. C. O. Orfanos

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fach-
bereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 13. November 1984

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548822_0055

<u>Gliederung</u>	<u>Seite</u>
I. Einleitung	4
II. Methoden und Materialien	
1. Charakterisierung der Materialien	10
2. Implantatherstellung	20
3. Versuchsanordnung	21
4. Dokumentation	26
5. Beurteilungskriterien der explantierten Präparate	27
6. Anzahl der beschädigten bzw. nicht auswertbaren Präparate	29
III. Ergebnisse	
1. Makroskopische Befunde	30
2. Mikroskopische Befunde	42
3. Zusammenfassung der Ergebnisse	68
IV. Diskussion	81
V. Zusammenfassung	90
VI. Literaturverzeichnis	91

I. Einleitung

In der vorliegenden Arbeit wurde im Kleintierversuch die Inkorporation von sechs polymeren mikroporösen Kunststoffimplantaten überprüft. Die Kunststoffe wurden als Röhrchen subkutan in Ratten implantiert und hatten zwei offene Verbindungen zur Hautoberfläche.

Alloplastische Implantate werden in der Medizin für die verschiedensten Zwecke verwendet, zum Beispiel Metallimplantate beim Osteosyntheseverfahren, Keramikmaterialien zum Beispiel für den Hüftpfannenersatz wie auch diverse Kunststoffmaterialien zum Beispiel für Gefäße, künstliche Organe und Schädeldachplastiken.

Bei all diesen Implantaten stellt die mögliche Infektion das zentrale Problem dar. Alloplastische Implantate, die in Verbindung zu einer äußeren oder inneren Oberfläche stehen, sind in besonderem Maße der Infektion ausgesetzt. Hier sind zum Beispiel röhrenförmige Implantate zu erwähnen - als alloplastischer Ersatz für Ösophagus oder Trachea - die in einem potentiell infizierten Gebiet einwachsen müssen.

Die Gefahr der Infektion geht vom Trachea- bzw. Ösophaguslumen und hier in erster Linie von der Dreiphasenzone aus (1, 2, 19). Die Dreiphasenzone ist dadurch charakterisiert, daß an dieser Stelle das Implantat, das umgebende Gewebe und die Infektionskomponente aufeinandertreffen (Abb. 1).

DREIPHASENZONE

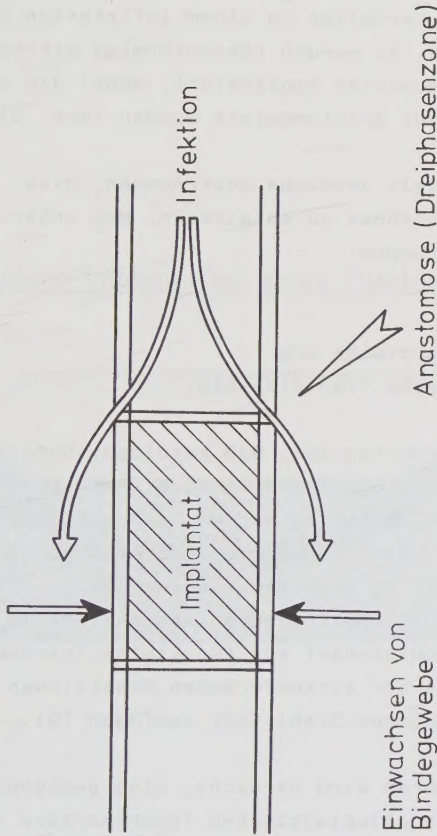


Abb. 1

Im Tierexperiment wurden diese Verhältnisse reproduziert, um zuverlässige Aussagen über das Einwachsverhalten von Biomaterialien in einem infizierten Gebiet machen zu können. Es wurden röhrenförmige mikroporöse Biomaterialien subkutan implantiert, wobei die offenen Enden mit der Haut anastomosiert wurden (Abb. 2).

Bisher wurden viele Versuche unternommen, eine röhrenförmige Prothese zu entwickeln. Man unterscheidet vier Gruppen:

1. autologe,
2. homologe,
3. autoalloplastische und
4. alloplastische Transplantate.

Hofmann et al. führten aus, daß autologe, homologe und autoalloplastische Transplantate zwar den Vorteil bieten, reepithelisiert zu werden, daß aber ischämische Nekrosen zu Nahtinsuffizienzen, narbigen Schrumpfungen und somit zu Stenosen führen (13).

Außerdem sind autologe Transplantate aus Fascia lata, Epidermis und Schleimhaut nur für kleine Tracheadefekte geeignet, da sie bei zirkumferenten Resektionen nur über eine ungenügende Stabilität verfügen (9).

Seit einigen Jahren wird versucht, eine geeignete Prothese für den alloplastischen Tracheaersatz zu entwickeln. Es wurden unterschiedlichste Materialien im Tierversuch erprobt (14):

Subkutane Implantation eines Plastikröhrchens

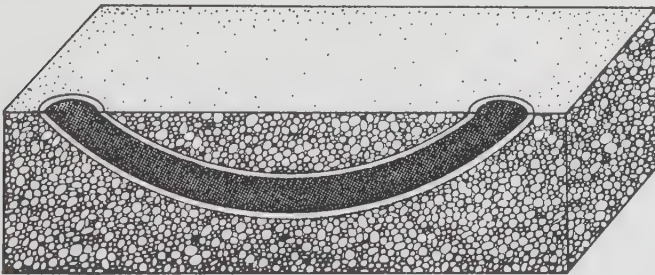


Abb. 2

1. Rohre aus stabilem Material:

Vitallium (Daniel 1948)
Glas (Daniel 1948)
rostfreier Stahl (Daniel 1948, Jarvis 1948)
Lucide (Longmire 1948, Michelson 1961)
Polyäthylen (Clagett 1948, Pressman 1953,
Craig 1953, Morfit 1955)

2. Rohre aus Metallnetzen:

Tantalum (Ferguson 1950, Kiriluk 1953)
rostfreier Stahl (Bucher 1951, Keshishian 1956)

3. Rohre aus Metallnetzen und Gewebe:

Tantalum mit Fascia lata, Pleura, Haut
(Rob 1949, Carter 1950)
rostfreier Stahl mit Fascie, Haut, Perikard
(Rob 1949, Bucher 1951)

4. Rohre aus Kunststoffen:

Marlex Netz (Greenberg 1960, Beall 1960, Lick 1967)
Ivalon (Benjamin 1957, Yasargil 1957, Taber 1958)
Nylon (Holle 1956, Bornemisza 1961)
Dacron (Parhofer 1965)
Teflon (Kramish 1961, Atamynyuk 1965, Parhofer 1965)
Silicon (Neville 1976)
Silicon mikroporös (Nelson 1979)
Polyurethan mikroporös (Nelson 1979)
Dacron-Urethan-Netz mikroporös (Pizzoferrato 1979)
Polytetrafluoräthylen (PTFE) mikroporös (Bottema 1980)

Die Ergebnisse, auch der letzten Jahre, waren meistens nicht zufriedenstellend, so daß ein routinemäßiger klinischer Einsatz nicht möglich war.

Autoren wie Bottema und Nelson entwickelten Trachea-prothesen aus mikroporösen Polymeren. In ihren tier-experimentiellen Studien zeigte sich jedoch, daß eines der Hauptprobleme die hohe Infektionsrate im Bereich des Implantatbettes ist (2, 19). Einerseits wird eine Epithelisierung, Bioinkorporation und das Einwachsen

von Bindegewebe gewünscht; andererseits können auf dem gleichen Wege Infektionserreger durch das Implantat in das Gewebe eindringen. Eine Infektion um ein körperfremdes Implantat behindert jedoch das Einwachsen von Fibrozyten und Bindegewebe erheblich (19). Diese Problematik läßt sich als

"Inkorporation trotz Kontamination"
zusammenfassend beschreiben.

Bei der Auswahl der verwendeten Kunststoffmaterialien wurden folgende Forderungen gestellt:

1. ein Infektionsrisiko vom Lumen her muß ausgeschlossen sein;
2. der mikroporöse Kunststoff muß eine Inkorporation zulassen.

II. Methoden und Materialien

1. Charakterisierung der Materialien

Folgende Materialien wurden verwendet:

1. Polyurethanzuckerfolie
2. Gore Tex^R
3. Sprühprothese Reutlingen
4. Polypropylenvlies
5. Dacron^R
6. Epigard^R

Die verwendeten Materialien entsprechen den vorgenannten Bedingungen. Die Kunststoffe Gore Tex^R und Epigard^R sind zwar völlig mikroporös, doch läßt ihr Porendurchmesser eine bakterielle Durchwanderung nicht zu. Die übrigen Materialien besitzen eine zum Lumen hin homogene undurchlässige Pellethane-Schicht (Pellethane 2363-80A, Fa. Upjohn*); die äußere mikroporöse Schicht ist materialspezifisch und läßt ein Einwachsen von Bindegewebe zu.

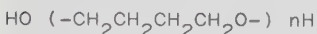
Zu Polyätherurethan: Pellethane 2363-80A, Fa. Upjohn*

Pellethane besteht aus Polytetramethylenätherglykol, 1,4-Butanediol und Diphenylmethandiisocyanat. Das Material besitzt Zusätze von Antioxidantien, Gleitmitteln und Katalysatoren. Die Antioxidantien haben die Aufgabe, den Verfall des Harzes, der durch Hitze, Licht oder Scherkräfte eintreten kann, zu

* Fa. Upjohn Polymer (Europa) AG, Poststr. 28,
CH-9001 St. Gallen, Schweiz

verzögern. Das Gleitmittel vereinfacht die maschinelle Herstellung und Weiterverarbeitung; der Katalysator beschleunigt die Polymerisation.

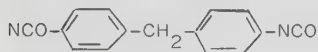
Polytetramethylenätherglykol:



1,4-Butanediol:



Diphenylmethandiisocyanat:



Tab. 2 Halbstrukturformeln der Rohmaterialien

Durch spektroskopische und visuelle Qualitätskontrollen wird garantiert, daß das Material nahezu frei von Fremdpartikeln und Verunreinigungen ist. Jede Charge unterliegt einer eigenen Prüfung.

Das flüssige Material muß vom Verbraucher vor der Verwendung vollständig getrocknet werden.

Pellethane verfügt über einen großen Verschleißwiderstand, geht mit Wasser und Sauerstoff keine Reaktionen ein und ist mit trockener Hitze, Gas oder Strahlung gut sterilisierbar. Bei Anwendung der Trockenhitze-Sterilisation über sechs Stunden bei 125°C werden zwar die mechanischen Eigenschaften nicht verändert; es kommt jedoch zu einer geringgradigen Verfärbung des Materials. Die Gassterilisation mit Äthylenoxyd verursacht keinerlei Materialveränderung. Die Dampfsterilisation kann durch Hydrolyse des Materials aromatische Amine freisetzen und soll deshalb nicht eingesetzt werden.

Kurzzeit-Tierversuche, die von der Fa. Upjohn durchgeführt wurden, bestätigen das inerte Verhalten des Materials, wie sie von der U.S.P. (United States Pharmacopia) vorgeschrieben sind.

Die einmalige orale LD_{50} ist größer als 5000 mg/kg Körpergewicht. (LD_{50} = Dosis, bei der 50% der Individuen eines Kollektivs getötet werden.)

Einschränkend fügt die Firma hinzu, daß besonders im wässrigen Milieu Spuren von aromatischen Aminen, die aus dem Polymer stammen, nachgewiesen werden können. Deshalb wird dem Verbraucher empfohlen, falls er das Material im Zusammenhang mit Nahrungsmitteln, Arzneimitteln oder als Biomaterial verwendet, eigene Ungefährlichkeitstests durchzuführen.

Pellethane wird aufgrund seiner guten mechanischen Eigenschaften, seiner Widerstandsfähigkeit gegenüber Hydrolyse und seiner guten Verträglichkeit in der Medizin bereits vielfältig angewendet, z.B. in der Hämodialyse-Technik, beim Kunstherzprogramm oder als Endotrachealkanülen. (25).

Zu Polyurethanzuckerfolie

Auf eine plane Glasplatte von 20 x 20 cm werden 100g einer 7%igen Lösung von Pellethane 2363-80A in Dimethylformamid gegossen und bei 60°C 24 Stunden im Trockenschrank getrocknet. Darauf wird 60g der selben Kunststofflösung gegossen und bei 60°C 80 Minuten angetrocknet. Auf die noch feuchte Oberfläche wird reichlich feingemahlene Glucose gestreut, mit Papier abgedeckt und festgedrückt. Nach Entfernen des Papiers wird die Folie vollständig getrocknet, von der Glasplatte gelöst und die Glucose ausgewaschen.

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen
der implantierten Materialien

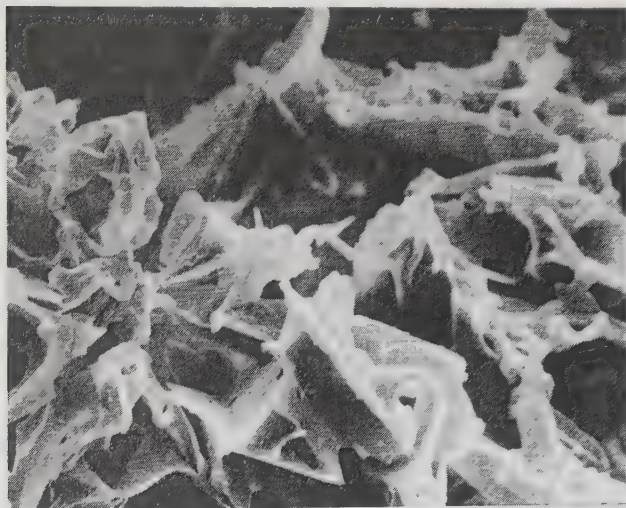


Abb. 3 Mat. 1: Polyurethanzuckerfolie, 1410x

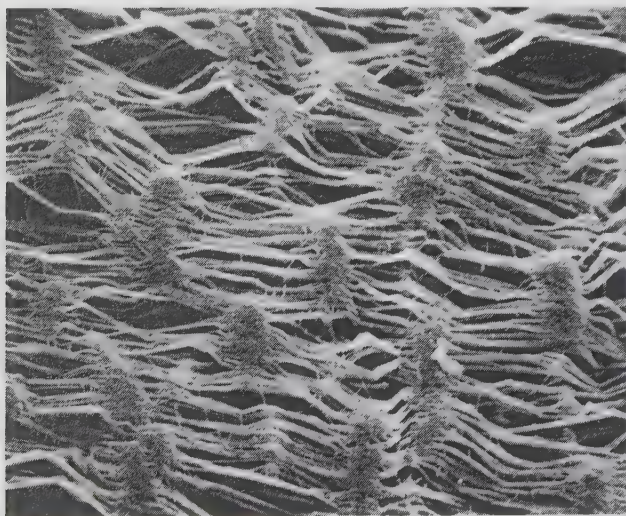


Abb. 4 Mat. 2: Gore Tex^R, 1410x

Das Material besteht somit vollständig aus Polyätherurethan, dessen äußere Schicht durch das Auswaschen des Glucosepulvers eine mikroporöse Struktur aufweist.

Zu Gore Tex^R, Fa. W. L. Gore & Co. GmbH*

Chemisch besteht Gore Tex^R aus reinem Polytetrafluoräthylen. Handelsnamen dieses Polymers sind Teflon^R von der Fa. DuPont oder Fluon^R von ICI. Die chemische Grundeinheit dieses Polymers besteht aus zwei Kohlenstoff- und vier Fluoratomen. Kohlenstoff ist das Element mit dem geringsten Atomradius und Fluor das Element mit der größten Elektronegativität. Die chemische Verbindung beider Elemente weist eine hohe molekulare Stabilität auf und besitzt eine sehr geringe Oberfläche. Polytetrafluoräthylen (PTFE) ist ein inertes polymeres Material und besitzt stark hydrophobe Eigenschaften. Chemisch kann es nur unter sehr hohen Temperaturen umgebaut werden.

Durch einen spezifischen Dehnungsprozeß wird ein hochporöses Material erzeugt, dessen Struktur dadurch charakterisiert ist, daß die kompakten PTFE-Knotenpunkte durch feine, aber feste Fibrillen verbunden sind.

Die Porengröße ist nicht fest definiert, sondern der internodale Abstand schwankt um ca. 50% bei einem mittleren Maß von 24 µm. Die offene Knoten-Fibrillen-Struktur weist eine Porösität von 85% auf. (33)

Die Gore-Tex-Prothesen sind für den künstlichen Gefäßersatz entwickelt worden und zeigen bei dieser Anwendung folgende histologische Befunde:

* Fa. W. L. Gore & Co. GmbH, Med. Abt., Hans-Pinsel-Str. 9,
8013 Haar

Durch die geringe Porengröße kommt es auch Monate nach der Implantation nur zu einem spärlichen Eindringen von Fibroblasten. Der größte Teil des Maschenwerks ist ausgefüllt mit Protein - meist Fibrin -, und vereinzelt Erythrozyten und Leukozyten. Ein Einsprossen von kapillären Strukturen kommt sehr selten vor. Eine Epithelisierung der inneren Oberfläche mit mehr als 2 cm Entfernung von den Anastomosenstellen konnte bisher nicht beobachtet werden. Erst nach ca. 1 1/2 Jahren Implantationsdauer konnte Campbell Anzeichen eines bindegewebigen Einwachsens bzw. einer Neo-Intimabildung erkennen. (5)

Zu Sprühprothese Reutlingen, Institut für Textiltechnik*

Diese Sprühprothese besteht aus reinem Polyätherurethan, Pellethane 2363-80A. Ein Rundstab wird mit der Kunststofflösung beschichtet, die damit die kompakte innere Röhrschicht bildet. Darauf wird dieselbe Kunststofflösung aufgesprüht. Während des Sprühvorgangs bilden sich Faserstrukturen, so daß eine vliesähnliche Oberfläche entsteht, deren Porengröße nicht einheitlich anzugeben ist.

Dieses Verfahren wurde zur Herstellung kleinlumiger, knickstabiler Gefäßprothesen entwickelt.

Zu Polypropylenvlies (L 24183), Fa. Freudenberg

Das Polypropylenvlies ist ein bindemittelfreies Produkt, das auf thermischen Wege zu einem Vlies mit wirrer Faserstruktur und undefinierter Porenstruktur verpreßt

* Institut für Textiltechnik, 7306 Denkendorf, Postfach



Abb. 5 Mat. 3: Sprühprothese Reutlingen, 1530x

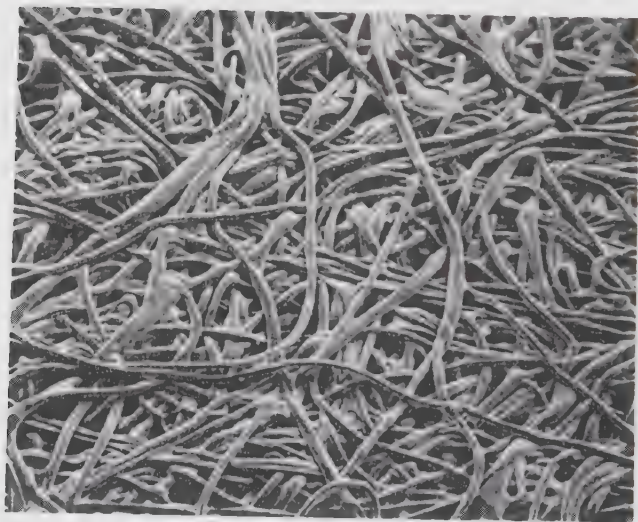


Abb. 6 Mat. 4: Polypropylenvlies, 77x

wird. Es wird durch sein Flächengewicht von 60g/m² charakterisiert.

Präparationstechnik: 100g einer 7%igen Pellethane-2363-80A-Lösung in Dimethylformamid werden bei 60°C 24 Stunden vollständig getrocknet. Danach werden 60g derselben Lösung auf der getrockneten Oberfläche verteilt und 80 Minuten bei 60°C angetrocknet. Das Polypropylenvlies wird aufgelegt, gleichmäßig leicht angedrückt und anschließend vollständig getrocknet.

Zu Dacron^R, Fa. DuPont de Nemours*

Dacron^R ist der Handelsname für Polyäthylenterephthalat (Polyester). Die Firma USCI verarbeitet diese Polyesterfaser zu einem Velours für medizinische Zwecke.

Präparationstechnik: Analog der Herstellung des Polypropylenvlies werden auf einer Glasplatte 100g 7%ige Pellethane 2363-80A-Lösung gegossen und bei 60°C 24 Stunden vollständig getrocknet. Darauf werden 60g derselben Kunststofflösung gegeben, 80 Minuten bei 60°C angetrocknet, das Dacron-Velours aufgelegt und gleichmäßig angedrückt. Anschließend wird die Folie vollständig getrocknet.

Zu Epigard^R, Fa. Parke, Davis & Co.*²

Epigard^R ist ein zweischichtiges, nicht textiles, mikroporöses Kunststoffmaterial ohne medikamentöse Imprägnierung. Das Material wird als synthetischer Hautersatz

* Fa. DuPont de Nemours, Dieselstr. 18, 6350 Bad Nauheim

*² Fa. Parke, Davis & Co., Postfach 5620, 78 Freiburg

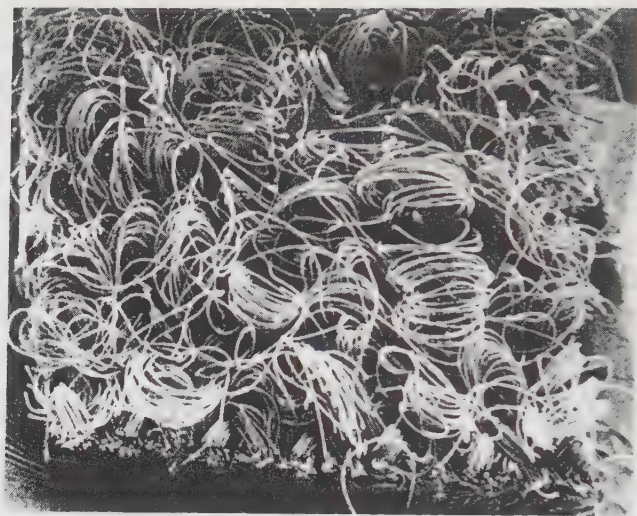


Abb. 7 Mat. 5: Dacron^R, 33x

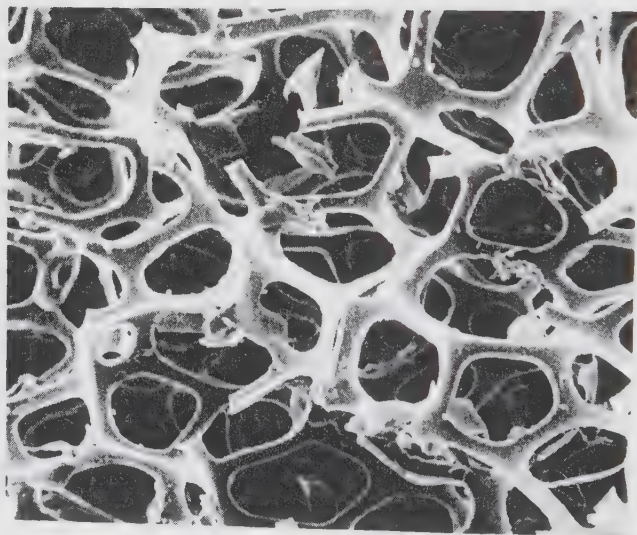


Abb. 8 Mat. 6: Epigard^R, 70x

zur temporären Wunddeckung angeboten.

Die der Wundfläche zugewandten Seite bildet eine offene Matrix aus elastisch weichem Polyurethan (1,57 mm Schichtdicke) in der Form einer exakt definierten netzartigen Hohlraumstruktur, Die Außenschicht besteht aus einem mikroporösen Polytetrafluoräthylen-Film (2,5 μm Schichtdicke). Die Porengröße dieses Teflon-films beträgt 0,25 μm . Sie ist durchlässig für Luft, verhindert jedoch den Durchtritt von Flüssigkeit, Sekret und Bakterien.

Die zwei Kunststoffe sind über ein Polyäthylennetz miteinander verschweißt. Epigard^R ist gegen Säuren und Laugen unempfindlich. Bei 360°C tritt eine Erweichung, bei 400°C eine Vernetzung ein. Das Material ist immunologisch inaktiv. Eine Sensibilisierung wurde bisher noch nicht beobachtet. Die Sterilisation kann im Autoklaven bei 120°C über 30 Minuten durchgeführt werden. (32)

2. Implantatherstellung

Alle Implantate haben eine Länge von 40 mm und einen Innendurchmesser von 5 mm; bis auf Material Nr. 3 (Sprühprothese Reutlingen) mit einem vom Hersteller vorgegebenen Innendurchmesser von 4 mm. Material Nr. 2 (Gore Tex) lag wie Material Nr. 3 bereits in Röhrenform vor.

Material 1 (Polyurethan-Zuckerfolie), Material Nr. 4 (Polypropylenvlies), Material Nr. 5 (Dacron-Velours) und Material Nr. 6 (Epigard Polyurethan-Teflon) lagen als Vlies vor und wurden entsprechend der späteren Röhrchenlänge und dem Innendurchmesser zurechtgeschnitten. Die daraus resultierende Plättchenbreite ergab sich aus der Formel für die Umfangsberechnung eines Kreises ($U = 3,14 \times d$) plus einem Zuschlag von 6 mm für die Naht. Das Plättchenformat betrug 40 x 22 mm.

Als Nahtmaterial wurde der monofile Faden Prolene^R 6-0 der Firma Ethicon verwendet. Die Naht wurde möglichst fortlaufend und der Abstand von Stich zu Stich klein und einheitlich gehalten. Dies war mit Hilfe einer Nähmaschine möglich. Am Ende eines Röhrchens wurde der Ober- und Unterfaden miteinander verknüpft. Um eine Abdichtung der Naht zu erreichen und damit einer Infektion vorzubeugen, wurde beidseits an der Naht entlang der Silastic^R-Kleber 732 RTV aufgetragen. Für diesen Arbeitsgang wurde eine Spritze mit Kanüle verwendet. So konnte sichergestellt werden, daß das umliegende Kunststoffmaterial nicht mit Klebmasse verunreinigt wurde.

Beide Enden des Röhrchens wurden mit einer 5 mm breiten

Dacron-Velours-Manschette versehen, die ebenfalls mit dem Silastic^R-Kleber 732 RTV (Fa. N. V. Corning S.A., Belgien) an der Außenfläche des Röhrchens befestigt wurde.

Zusätzlich wurden in das Röhrchenlumen Plastikspiralen eingeführt, womit ein Kollabieren nach der Implantation verhindert wurde. Diese Spiralen wurden selbst hergestellt. Sie bestanden aus mittelstarker Angelschnur, die um einen runden Eisenkern gewickelt und auf 175°C erhitzt wurde. Nach Abkühlung nahm sie eine dauerhafte spiralige Form an.

Die Sterilisation der Röhrchen erfolgte mit Äthylenoxid nach dem Sterivitverfahren.

3. Versuchsanordnung

Sechs unterschiedliche Materialien standen für die Implantation zur Verfügung. Die Verweildauer der Präparate in situ umfaßte sechs verschieden lange Zeiträume: 1, 2, 3, 8, 12 und 24 Wochen. Die Durchführung der Experimente lag im Zeitraum von Januar bis August 81.

Als Versuchstiere wurden männliche weiße Inzuchtratten vom Zuchtstamm "Wistar" verwendet. Sie hatten bei der Implantation ein Alter von sechs bis acht Wochen und ein Gewicht von ca. 350 g bei Implantation und von ca. 450 g bei Explantation. Die Tiere wurden einzeln in Käfigen gehalten und hatten Nahrung wie Wasser ad libitum.

Zur Implantation wurden die Versuchstiere mit Äther narkotisiert, anschließend gewogen und das Rückenfell

im vorgesehenen Operationsbereich rasiert. Nachdem das Tier auf dem Operationstisch aufgespannt und fixiert war, wurde die Haut mit Betaisodona^R desinfiziert. Mit Hilfe einer für diese Operation umgebauten Lochstanze wurden je zwei runde Hautstücke auf der rechten und linken Rückenhälfte paravertebral entnommen. Diese ausgestanzten Öffnungen hatten einen Durchmesser von 6 mm und einen Abstand von 40 mm, der Größe des Röhrchenimplantates entsprechend.

Nur bei Material Nr. 3 (Sprühprothese Reutlingen) wurde ein Durchmesser von 4 mm benötigt.

Dann wurde eine subkutane Hohlraumspreizung mit der Präparierschere von Öffnung zu Öffnung vorgenommen und das Röhrchen in die Subkutis eingeführt. Die Röhrchenenden wurden mit den ausgestanzten Hautöffnungen durch eine fortlaufende Naht anastomosiert. Auch die Stabilisierungsspirale im Röhrchenlumen wurde mit dieser Naht fixiert.

Bei der Anastomosennaht wurde besonders darauf geachtet, daß sich keine Hauttaschen bildeten (Abb. 9, 10, 11, 12).

Versuchstiere:

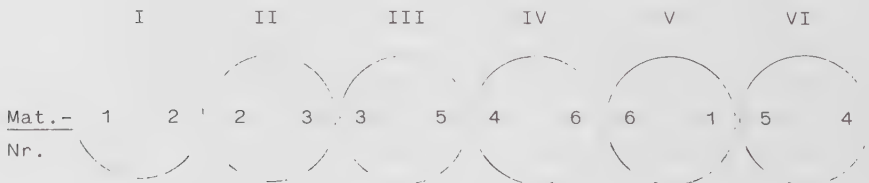


Abb. 13

Die Implantationstechnik

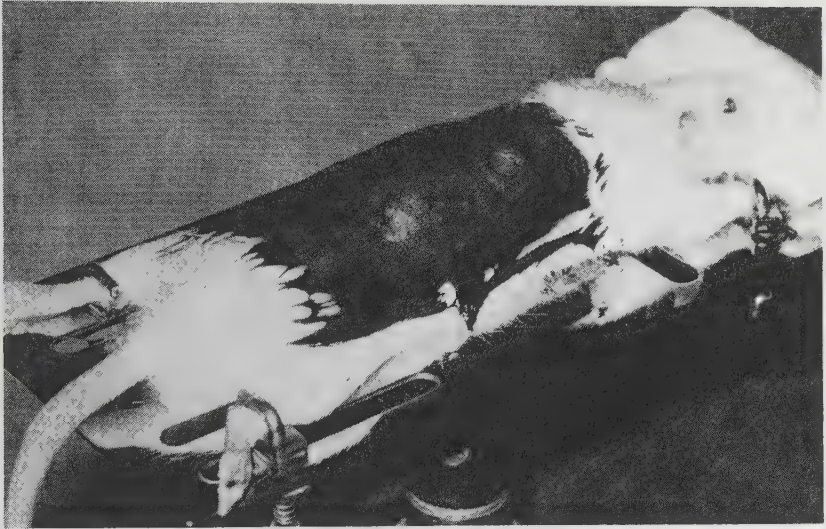


Abb. 9 Entnahme von 2 Hautstücken für die Anastomose.



Abb. 10 Einführung des Kunststoffröhrchens in die Subkutis.



Abb. 11 Lage des Kunststoffröhrchens auf dem Rattenrücken.

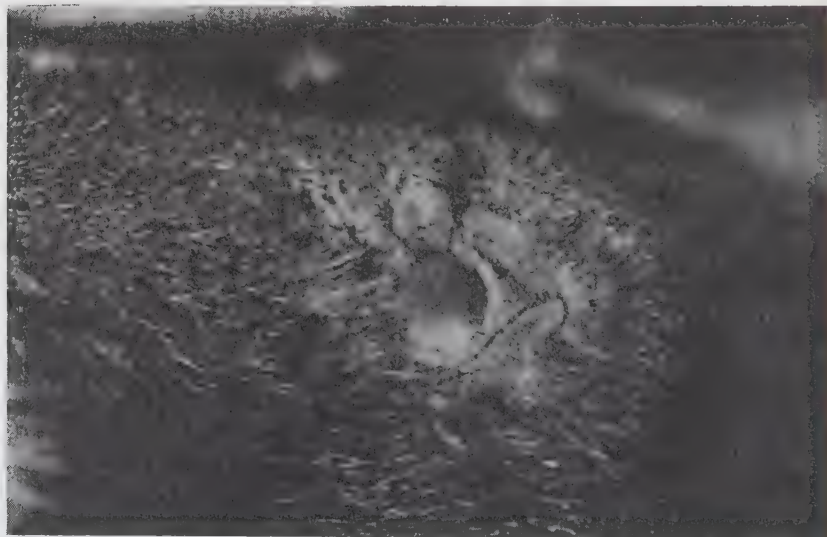


Abb. 12 Die Hautanastomose.

Pro Zeiteinheit wurde jedes der sechs Materialien zweimal implantiert; dazu wurden sechs Ratten benötigt. Die 1- und 2-Wochen-Versuche wurden einfach angelegt, die 3- und 8-Wochen-Versuche doppelt und die 12- und 24-Wochen-Versuche dreifach. Die Verteilung der sechs Kunststoffmaterialien auf dem Rattenrücken erfolgte nach dem oben abgebildeten Schema.

Jedes Material wurde zweifach implantiert, rechts und links auf dem Rattenrücken, jeweils in Kombination mit einem anderen Material.

Zur Explantation wurde das Tier mit Äther ad exitum gebracht. Das nachgewachsene Rückenfell wurde im Bereich der Implantate rasiert. Nach einem erneut Wiegen wurde das Versuchstier auf dem Operationstisch fixiert. Danach folgte ein großzügiger Median-schnitt am Rücken der Ratte mit dazu querverlaufenden Schnitten weit kranial und kaudal der implantierten Röhrchen. Die Rückenhaut wurde beiderseits türflügelartig aufgeklappt, die beiden Röhrchen zusammen mit der die Anastomose umgebenden Haut und dem dazu gehörigen Subkutisgewebe entnommen.

Eine mechanische Alteration des Gewebes wie der Röhrchen wurde damit weitgehend vermieden. Jedes entnommene Präparat wurde halbiert, es entstanden zwei Teilstücke von je 20 mm Länge. Diese beiden Proben eines jeden Materials wurden in 5%igem Formalin bzw. in 5%igem Glutaraldehyd fixiert.

Sowohl bei der Implantation wie bei der Explantation wurden sterile Operationsbedingungen eingehalten.

4. Dokumentation

Bei der Explantation wurden pro Röhrchen fünf standardisierte Diapositive mit dem Abbildungsmaßstab 1:1 angefertigt:

1. das ganze Röhrchen in situ;
2. das ganze Röhrchen nach Präparation in situ;
3. das ganze Röhrchen als Explantat;
4. die Hautanastomosenstücke (nach Halbierung der Proben);
5. die Röhrchenmittelstücke.

Die Fixierung in Glutaraldehyd sollte die Möglichkeit für eine elektronenmikroskopische Beurteilung offenhalten.

Zur histologischen Aufarbeitung gelangten alle Proben, die in 5%igem Formalin fixiert wurden, bis auf diejenigen, die stark beschädigt waren (siehe dazu Tab. 1).

Von jeder Probe wurde ein Längs- und ein Querpräparat angefertigt. Das Längspräparat erstreckte sich vom Ende des Röhrchens bis ca. 5 mm distal des Manschettenbereiches. An dieser Stelle wurde das entsprechende Querpräparat entnommen.

Die Proben wurden im Autotechnikon über 24 Stunden entwässert und danach in Paraplast eingebettet. Die histologischen Schnitte wurden am Jung-Mikrotom ausgeführt. Das Schneiden der Präparate war aufgrund der unterschiedlichen Konsistenz von Kunststoffmaterial und Gewebe häufig problematisch. Die besten Schnitte ergaben sich nach vorheriger Tiefkühlung der Präparateblöcke.

5. Beurteilungskriterien der explantierten Präparate

- Makroskopisch: Mit Hilfe der zur Dokumentation angefertigten Diapositive wurde das makroskopische Einwachsverhalten der Präparate beurteilt. Als makroskopische Beurteilungskriterien wurden die Entzündungszeichen wie Rötung, Schwellung, Abszeß und Fistelbildung gewählt. Außerdem wurden die Anastomosenverhältnisse mit dem Mittelstück des Röhrchens verglichen. Bei der Präparation der Implantate wurde auf den Kontaktbereich Gewebe-Implantat geachtet:

- Ist es zu einer festen bindegewebigen Integration des Präparates gekommen ?
- Liegt das Präparat als nicht integrierter Fremdkörper im Gewebe ?
- Ist es zu einer Abszeßbildung gekommen ?

- Mikroskopisch: Bei der mikroskopischen Betrachtung der Präparate wurden entzündlich-exsudative (Leukozyten, fibrinreiches Exsudat) und proliferativ-integrative Elemente (Kapillareinsprossungen, Fibroblasten, Fibrozyten, neugebildetes Bindegewebe) sowie Fremdkörperriesenzellreaktionen unterschieden.

Das mikroskopische Bild ließ sich in drei Bereiche unterteilen:

Die Gewebereaktion

1. im porösen Anteil des Kunststoffmaterials,
2. im Grenzbereich Kunststoff-Gewebe,
3. im umliegenden Implantatbett.

Außerdem wurde der Anastomosenbereich, der durch die Dacron-Velours-Manschette in allen Präparaten ein uniformes histologisches Bild bot, von dem spezifischen Mittelstück der Präparate unterschieden.

Sowohl die makroskopischen wie mikroskopischen Ergebnisse wurden in semiquantitativen Angaben gemacht.

Bei der Makroskopie wurden vier Gradeinteilungen der Entzündungsreaktion gewählt:

1. nicht vorhanden;
2. gering vorhanden;
3. mäßig vorhanden;
4. stark vorhanden.

Bei der Mikroskopie wurden fünf semiquantitative Angaben gemacht:

1. nicht vorhanden;
2. gering vorhanden;
3. mäßig vorhanden;
4. reichlich vorhanden;
5. massenhaft vorhanden.

Diese Angaben entstanden durch Vergleich der Präparate untereinander.

6. Anzahl der beschädigten bzw. nicht auswertbaren Präparate

Implantations- dauer	1 Wo.	2 Wo.	3 Wo.	8 Wo.	12 Wo.	24 Wo.
Ges.-zahl der Implantate	2	2	4	4	6	6
<u>Material 1</u>						
Abszeßbildung	0	0	0	0	0	0
starke Beschäd.	0	0	0	0	1	0
Mat. nicht vorh.	0	0	0	0	0	3
<u>Material 2</u>						
Abszeßbildung	0	0	2	3	0	0
starke Beschäd.	0	0	0	1	1	0
Mat. nicht vorh.	0	0	0	0	5	6
<u>Material 3</u>						
Abszeßbildung	0	0	0	0	0	0
starke Beschäd.	0	0	0	0	1	1
Mat. nicht vorh.	0	0	0	0	0	0
<u>Material 4</u>						
Abszeßbildung	0	0	0	0	0	0
starke Beschäd.	0	0	0	0	0	0
Mat. nicht vorh.	0	0	0	0	0	2
<u>Material 5</u>						
Abszeßbildung	0	0	0	0	0	0
starke Beschäd.	0	0	0	0	0	0
Mat. nicht vorh.	0	0	0	0	0	0
<u>Material 6</u>						
Abszeßbildung	0	0	0	0	0	0
starke Beschäd.	0	0	0	3	2	1
Mat. nicht vorh.	0	0	0	0	0	1

Tab. 1

Jedes Material wird 24x implantiert, bei den Versuchszeiten von 1 und 2 Wochen je 2x, bei den 3- und 8-Wochen-Versuchen je 4x, bei den 12- und 24-Wochen-Versuchen je 6x.

Implantate, bei denen es aufgrund einer starken Abszeßbildung zur Hautfistelung gekommen ist und außer den Dacronmanschetten kein Material mehr vorhanden ist, können ebenso wie die stark beschädigten (angenagten) oder aus dem Implantatbett herausgeleiterten nicht histologisch ausgewertet werden.

III. Ergebnisse

1. Makroskopische Befunde

Zu Material 1: Polyurethanzuckerfolie

Die Implantate zeigten in den ersten Wochen einen unauffälligen Heilungsprozeß. In den Präparaten nach 8, 12 und 24 Wochen Implantationsdauer wurden individuell unterschiedlich starke Entzündungszeichen sichtbar. In einigen Fällen fistelte die das Röhrchen umgebende Abszeßhöhle durch die Haut. Da im weiteren Verlauf die Hautdeckung fehlte, zerstörten die Tiere die Implantate, so daß nach 24 Wochen oft nur noch eine Narbe auf dem Rückenfell zu sehen war. Bei den weniger stark infizierten Präparaten jedoch bildete sich eine deutliche Bindegewebsschicht um das Implantat aus. (Abb. 14 - 16)

Zu Material 2: Gore Tex^R

Dieses Material wies bereits in den ersten 3 Wochen eine schnell zunehmende, massiv eitrige Entzündung auf. Ab der 4. Woche bis zum Ende des kontrollierten Zeitraums kam es regelmäßig zur Fistelbildung durch die Haut. Die Präparate nach 8, 12 und 24 Wochen Implantationsdauer waren - falls überhaupt noch vorhanden - nur noch als winzige Reste in der Anastomosengegend, die mit der Dacron-Velour-Manschette umgeben war, vorzufinden. (Abb. 17, 18)

Zu Material 3: Sprühprothese Reutlingen

Entzündungszeichen waren bei diesem Material nur diskret vorhanden. Nach einer anfänglichen ödematösen Schwellung des umgebenden Gewebes kam es nach 8 Wochen zu einer deutlichen Zunahme des Bindegewebes, das nach 12 Wochen als fest anliegende Schicht das Röhrchen umgab. Nach 24 Wochen kam es jedoch in einigen Präparaten zu einer leichten Rötung, wobei sich der Kontakt des Implantats zum umgebenden Bindegewebe etwas auflockerte. (Abb. 19-21)

Zu Material 4: Polypropylenvlies

Dieses Material zeigte in allen Präparaten sehr geringe Entzündungszeichen. Das umgebende Gewebe schien kaum auf diesen Fremdkörper zu reagieren. Auch das Bindegewebe bildete sich nur als sehr feine, gefäßarme und verschiebbliche Membran um das Implantat aus. Die Präparate nach 12 und 24 Wochen wiesen eine mäßige Zunahme des Bindegewebes auf, aber ein festes Einwachsen kam nicht zustande. (Abb. 22, 23)

Zu Material 5: Dacron^R

Bereits nach einer Woche kam es zu einem festen Kontakt mit dem umgebenden Gewebe, der bis zum Ende des kontrollierten Zeitraums bestehen blieb, ohne daß die Bindegewebsschicht wesentlich an Stärke zunahm. Außer einer ständigen Rötung an der Längsnaht des Röhrchens zeigten sich keine Entzündungszeichen. (Abb. 24 - 26)

Zu Material 6: Epigard^R

Während der ersten drei Wochen bildete sich trotz massiver entzündlicher Reaktion ein guter Kontakt zwischen Gewebe und Implantat aus. Im weiteren Verlauf schritt jedoch die Entzündung schnell voran, so daß es in fast allen Präparaten zu einer Fistelbildung durch die Haut kam. Bis zur 24. Woche waren die Implantate entweder zerstört oder es fanden sich nur noch Reste im Bereich der Dacron-Velours-Manschette. (Abb. 27 - 29)

Makroskopische Entzündungszeichen bei Explantation

Implantationszeit/ Material	1 Woche	2 Wochen	3 Wochen	8 Wochen	12 Wochen	24 Wo.
Material 1 Rötung Schwellung Abszeß	Ø + Ø	+ Ø Ø	++ Ø Ø	+ Ø +	Ø Ø +	Ø Ø +++
Material 2 Rötung Schwellung Abszeß	Ø ++ +	+ ++ ++	+++ ++ ++	Ø Ø +++*	Ø Ø +++*	Ø Ø +++*
Material 3 Rötung Schwellung Abszeß	Ø + Ø	Ø Ø Ø	+ Ø Ø	Ø + Ø	+ Ø Ø	+ Ø Ø
Material 4 Rötung Schwellung Abszeß	Ø Ø Ø	Ø Ø Ø	Ø Ø Ø	+ Ø Ø	Ø Ø Ø	+ Ø Ø
Material 5 Rötung Schwellung Abszeß	Ø Ø Ø	+ Ø Ø	+ Ø Ø	+ Ø Ø	+ Ø Ø	+ Ø Ø
Material 6 Rötung Schwellung Abszeß	+ ++ +	+ Ø +	++ ++ ++	Ø Ø +++	+ + +++	+ + +++

Ø = nicht vorhanden; + = gering, ++ = mäßig, +++ = stark ausgeprägt. Tab. 2
 * = Material nicht mehr vorhanden, Abszeßhöhle vernarbt.

Makroskopische Dokumentation

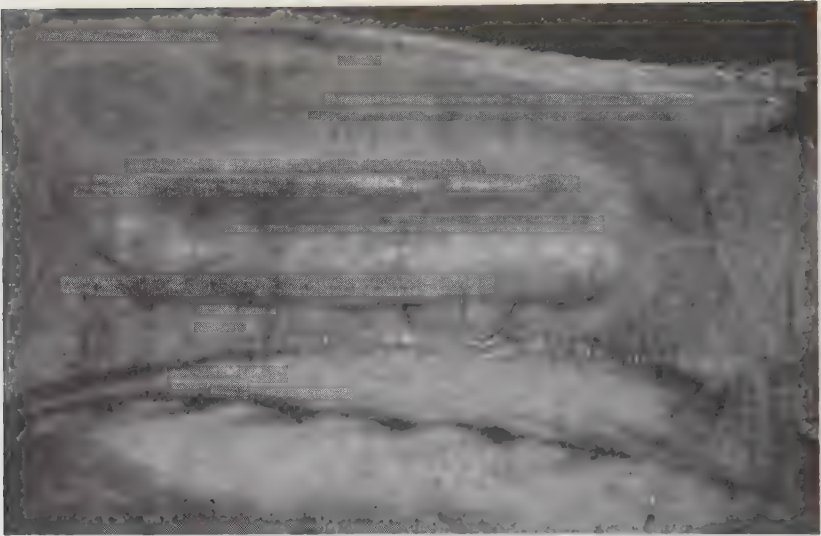


Abb. 14 Mat. 1 in situ nach 12 wu. Implantation.
(Polyurethanzuckerfolie)

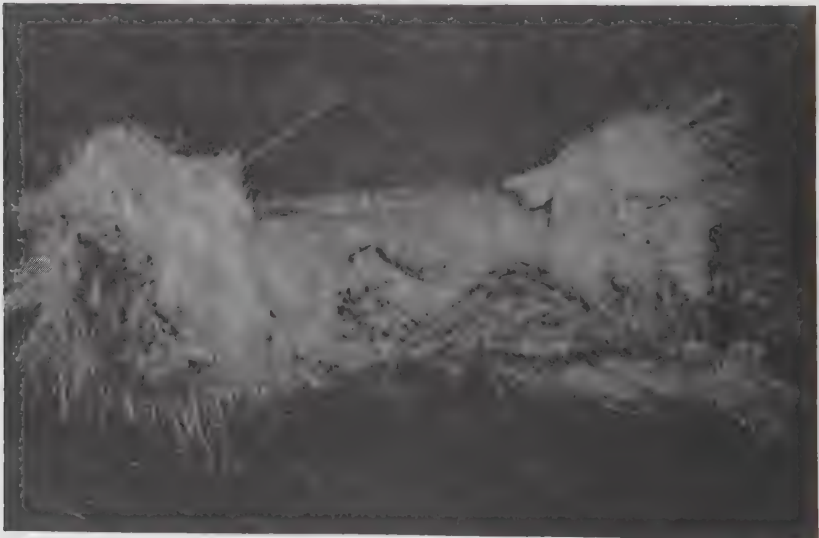


Abb. 15 Mat. 1 explantiert, nach 8 Wochen Implantation.

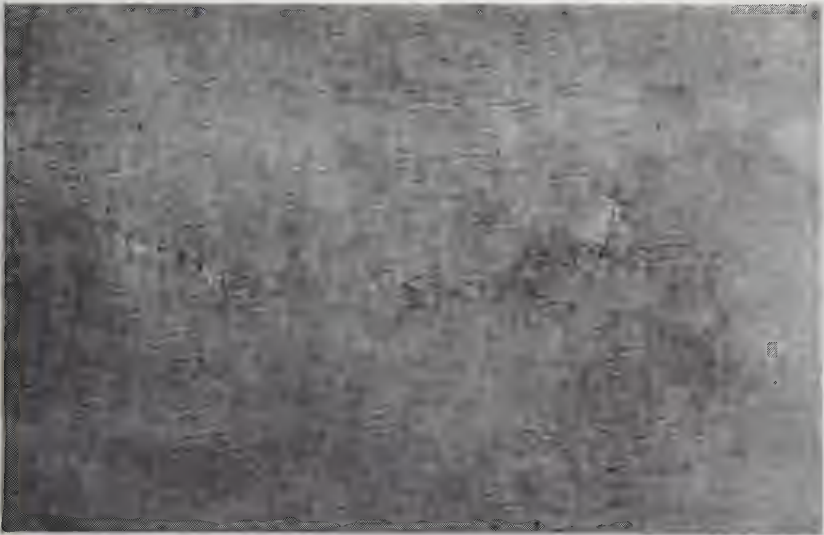


Abb. 16 Mat. 1 nicht mehr vorhanden, vernarbtes Rückenfell.



Abb. 17 Mat. 2 , Abszeßbildung nach 3 Wo. Implantation.
(Gore Tex^R)



Abb. 18 Mat. 2, nur der Bereich der Dacron-Manschette ist nach 8 Wo. eingewachsen.



Abb. 19 Mat. 3 in situ nach 3 Wo. Implantation.
(Sprühprothese Reutlingen)

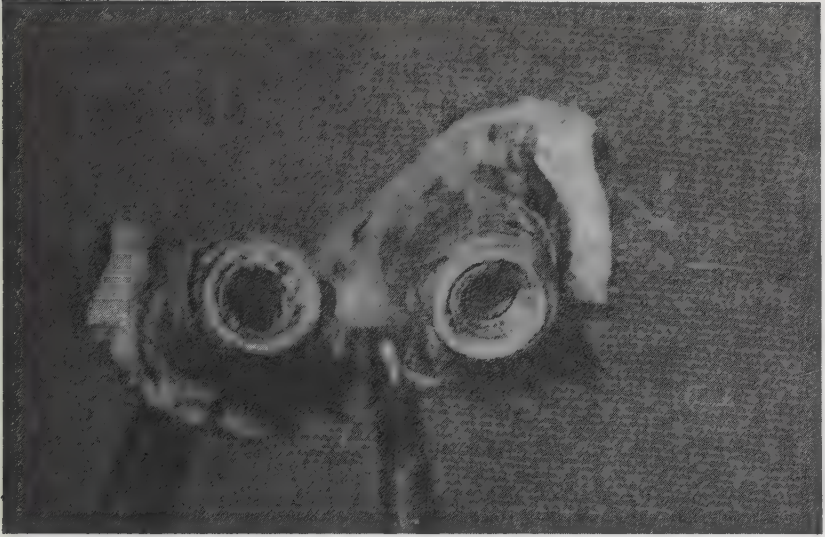


Abb. 20 Mat. 3 nach 3 Wo. Implantation.

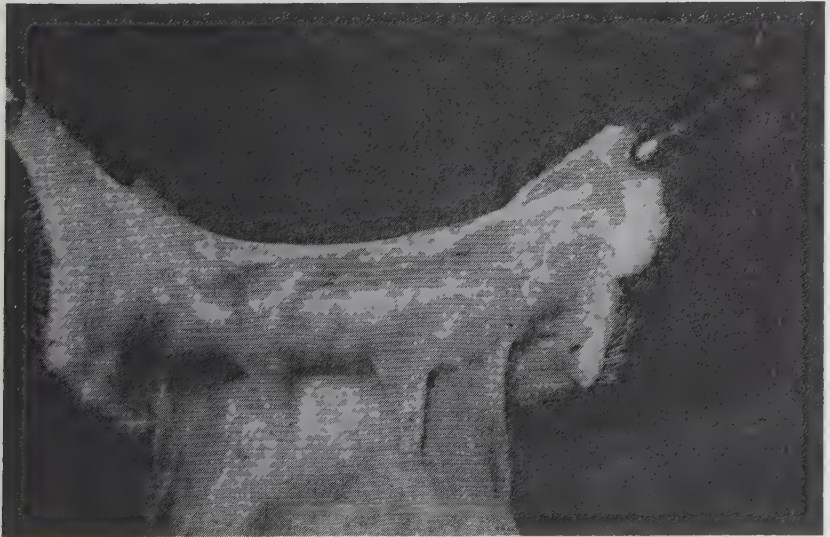


Abb. 21 Mat. 3 nach 24 Wo. Implantation.

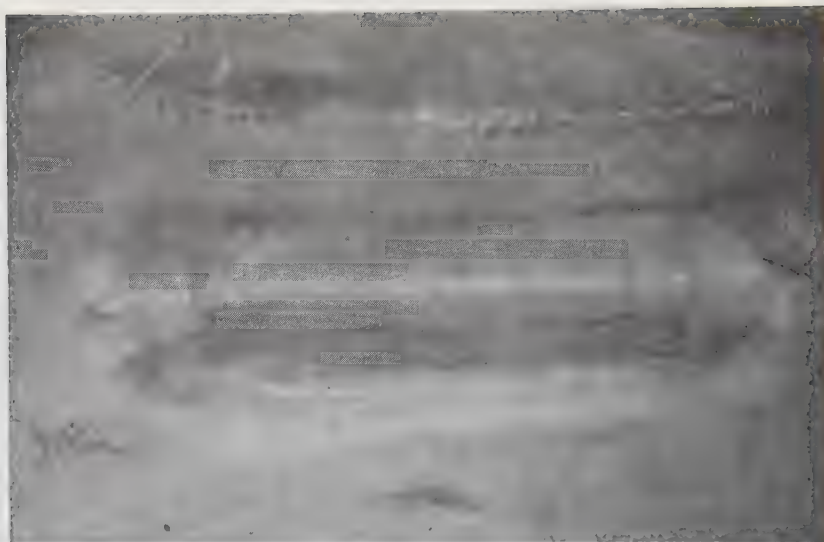


Abb. 17 Mat. 4 in situ nach 2 Wo. Implantation.
(Polypropylenvlies)

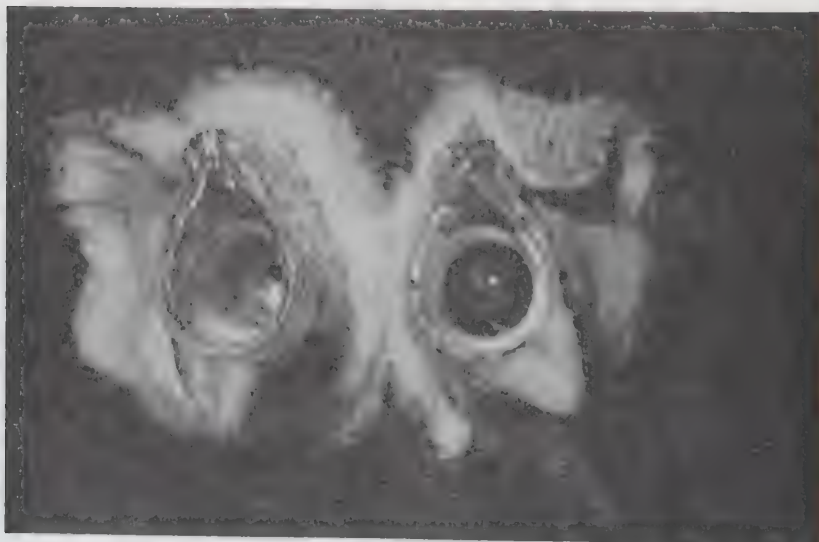


Abb. 23 Mat. 4 nach 2 Wo. Implantation.

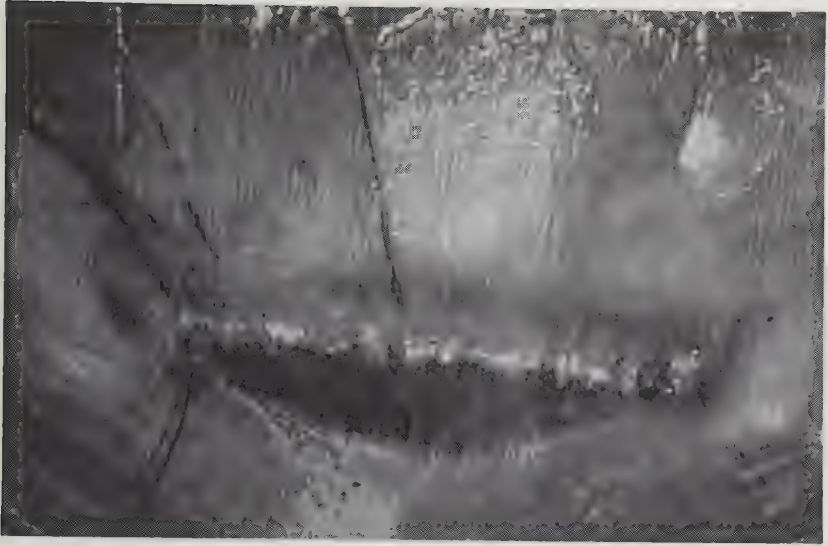


Abb. 24 Mat. 5 in situ nach 24 Wo. Implantation.
(Dacron^R)

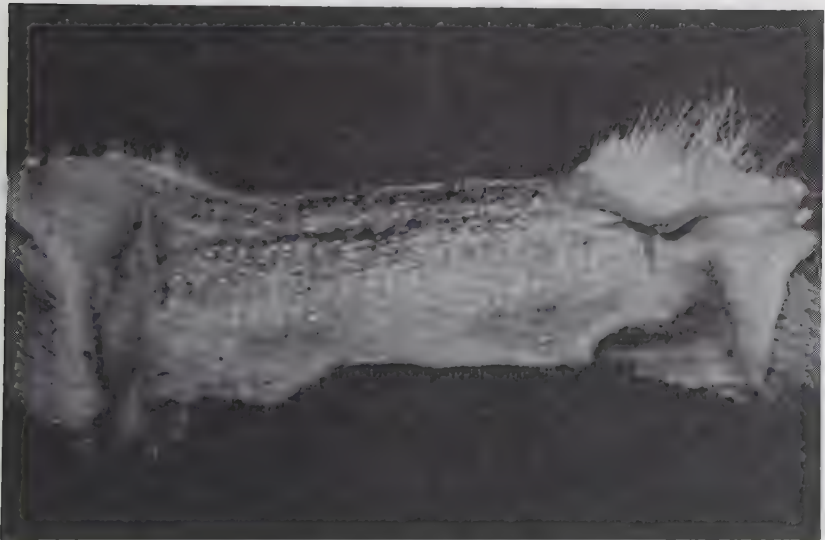


Abb. 25 Mat. 5 nach 12 Wo. Implantation.



Abb. 26 Mat. 5 nach 12 Wo. Implantation.



Abb. 27 Mat. 6 Hautfistelung nach 12 Wo. Implantation.
(Epigard^R)



Abb. 28 Mat. 6 nach 2 Wo. Implantation.

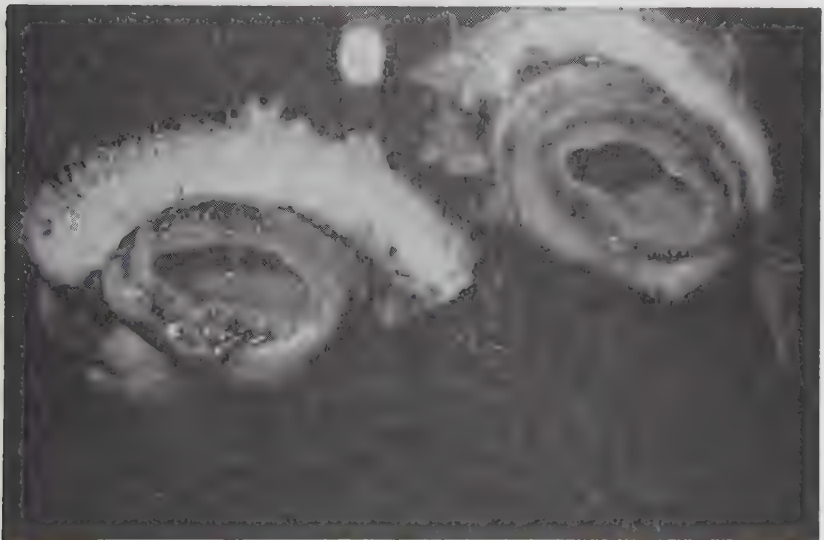


Abb. 29 Mat. 6 nach 12 Wo. Implantation.

2. Mikroskopische Befunde

Zu Material 1: Polyurethanzuckerfolie

Bereits nach einer Woche hat sich um das Implantat eine Pseudokapsel gebildet, die aus einem zellreichen Granulationsgewebe mit Kapillaren und proliferierenden Bindegewebszellen bestand. Eine beginnende Kollagenfaserneubildung war zu beobachten. Daneben waren im Implantatbett diskontinuierliche, insgesamt mäßig dichte Infiltrate aus Lymphozyten und einigen Plasmazellen vorhanden. Diese Rundzellen waren in den äußeren Schichten des Implantates auch in die vom Material vorgegebenen Spalträume eingewandert.

Im Bereich der Dacronmanschette zeigte sich ein leukozytäres Infiltrat zwischen den Faserbündeln. Von hier aus nahm die zelluläre Reaktion im umgebenden Gewebe zur Tiefe hin rasch ab.

In der zweiten Woche zeigte sich ein verstärktes Eindringen des Granulationsgewebes in die großen vorgeformten Materialmaschen in Richtung auf das Lumen. Die Zahl der Fremdkörperriesenzellen (FKRZ) hatte zugenommen. Neben einem azidophilen amorphen eiweißreichen Exsudat fanden sich jetzt aber auch reichlich Granulozyten im Maschenwerk des Implantates und im umgebenden Gewebe. Histiozyten und Siderophagen waren zusätzlich neben den bisher beobachteten Elementen zu erkennen.

Auch im Bereich der Dacronmanschette hatte die leukozytäre Reaktion zugenommen und war insbesondere im Haut-Anastomosen-Bereich deutlich kräftiger ausgeprägt als im anastomosenfernen Anteil des Implantates. Die

Fremdkörperriesenzellen waren in großer Zahl um die Dacronfaserbündel gruppiert.

In der dritten Woche zeigten sich massenhaft Fremdkörperriesenzellen in der äußeren und mittleren Wand-schicht des Implantates, während im inneren Drittel der Wandung neben reichlich Fibrin und Granulozyten auch schollig basophiler Zelldetritus anzutreffen war. In der äußeren Oberfläche des Implantates fanden sich Anzeichen einer Aufsplitterung des Kunststoffmaterials mit sägeblattartigen Ausfransungen. Im Implantatbett ließ sich eine Zunahme neugebildeter Kollagenfasern feststellen.

Im Bereich der Dacronmanschette war ebenfalls eine Kollagenfaserneubildung und eine verstärkte FKZ-Reaktion in der Umgebung der Dacronfasern zu erkennen. Die Faserbündel werden dabei zunehmend von eindringenden zellulären Elementen auseinandergedrängt.

Nach acht Wochen war im Vergleich zu den Präparaten nach dreiwöchiger Implantation keine wesentliche Befund-änderung eingetreten. Allerdings zeigte sich im Implantatbett wiederum eine kleinherdige leukozytäre Reaktion. Diese war vor allem im Bereich der Längsnaht des implantierten Röhrchens ausgeprägt. Ein schmaler Mantel aus Kollagenfasern hatte sich um das Implantat ausgebildet. Im Bereich der Dacronmanschette bestand weiterhin eine kräftige leukozytäre Reaktion.

Nach 12 Wochen zeigte sich im Bereich der Längsnaht des Röhrchens eine leukozytäre Infiltration im Implantatbett. Das implantierte Material war nun in allen Schichten vollständig zellulär durchwandert. Daneben

fand sich im Maschenwerk des Implantates deutlich vermehrt Kollagen, das z. T. in breiteren Bündeln gruppiert war. Im Grenzbereich zwischen Implantat und Implantatbett traten vereinzelt und gruppiert großzytoplasmatische Makrophagen mit feingranulären, doppelt lichtbrechenden Zytoplasmaeinschlüssen auf.

An der Dacronmanschette war in einem der Präparate eine Gewebsnekrose mit leukozytärer Reaktion zu erkennen. Diese wurde zur weiteren Umgebung hin durch ein faserreiches Bindegewebe in der Subkutis abgegrenzt.

Nach 24 Wochen war in allen Präparaten noch eine deutliche leukozytär-entzündliche Reaktion, die jedoch weniger stark ausgeprägt war als in den Präparaten nach 12 Wochen, vorhanden. Zudem bestand weiterhin eine kräftige FKRZ-Reaktion und eine weitere Zunahme des Kollagenfasergehaltes war im Maschenwerk des Kunststoffimplantates nachzuweisen. Im Implantatbett waren, wie bereits nach 12 Wochen beobachtet, histiozytäre, fokalbetonte Reaktionen zu erkennen, die herdförmig einen granulomatösen Charakter annahmen. Auch hier zeigten die phagozytierenden Zellen intrazytoplasmatisch granuliertes, doppelt lichtbrechendes Material. Daneben erkannte man auch in einigen mehrkernigen Riesenzellen doppelt lichtbrechende Fremdkörperpartikel.

Die entzündliche Reaktion im Bereich der Dacronmanschette bestand fort, war jedoch deutlich geringer ausgeprägt als nach 12 Wochen (siehe auch Abb. 57). (Abb. 30 - 35).

Mikroskopische Dokumentation

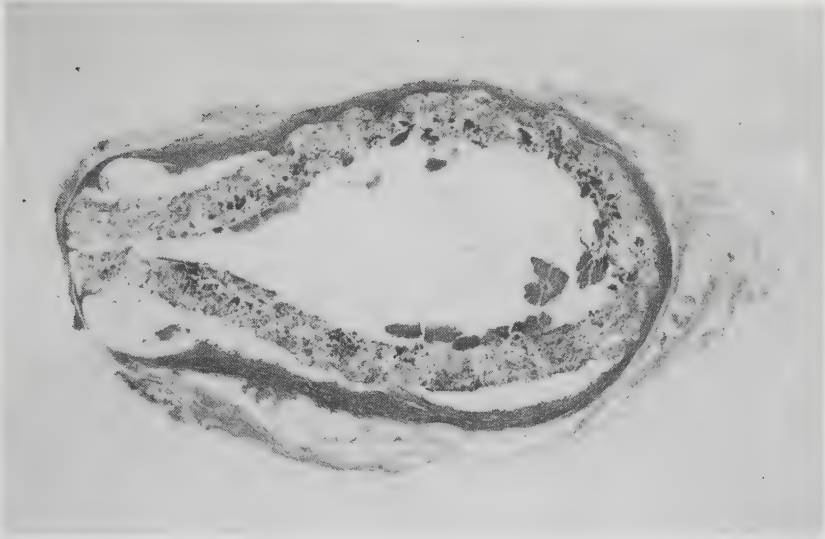


Abb. 30 Mat. 1 nach 24 Wo. Implantation, 10x

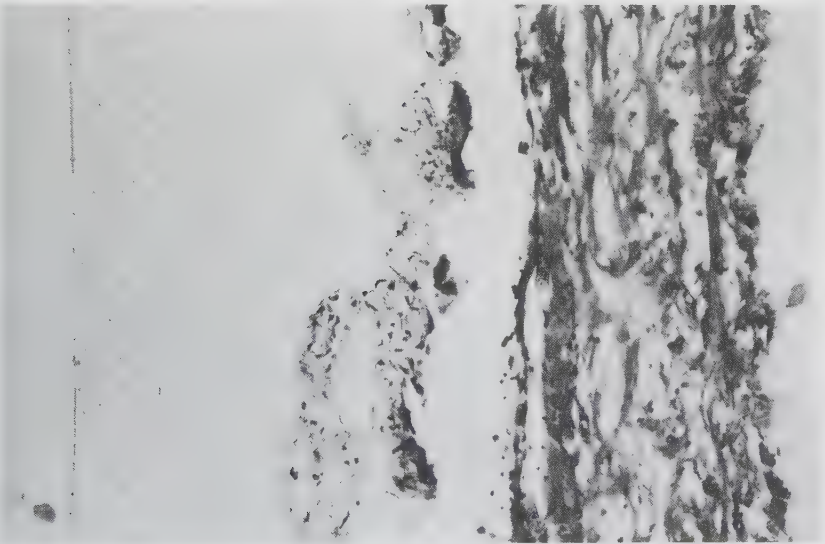


Abb. 31 Mat. 1 nach 1 Wo. Implantation, 44x

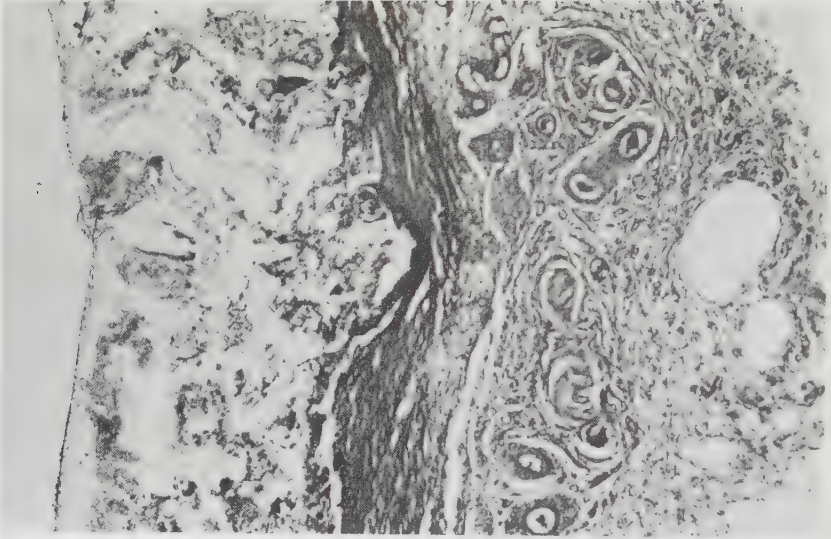


Abb. 32 Mat. 1 nach 2 Wo. Implantation, 18x

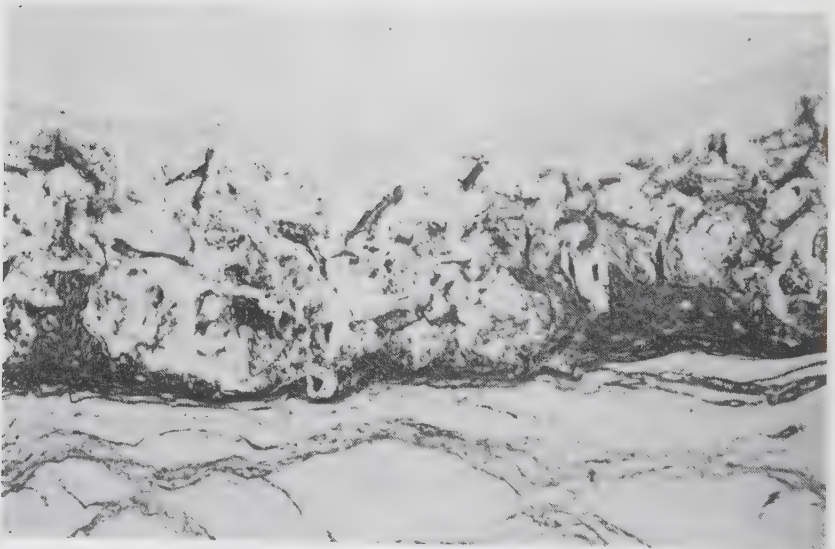


Abb. 33 Mat. 1 nach 12 Wo. Implantation, 18x

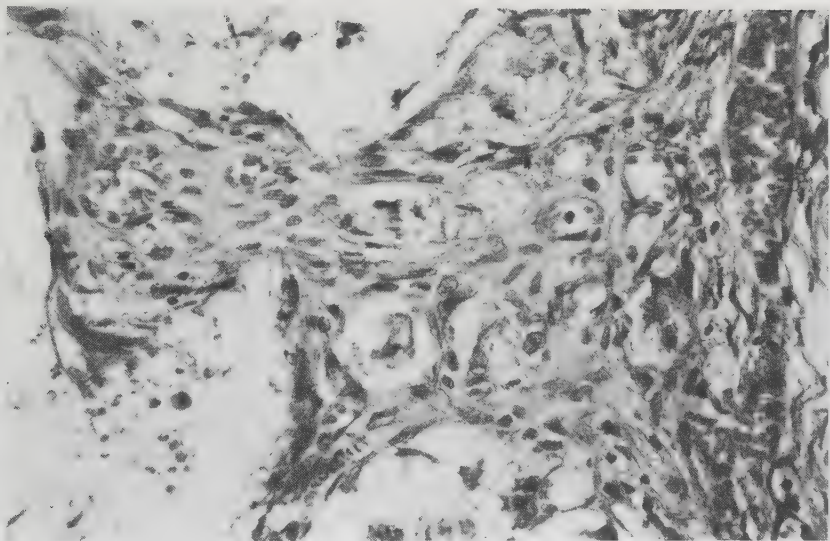


Abb. 34 Mat. 1 nach 12 Wo. Implantation, 110x



Abb. 35 Mat. 1 nach 24 Wo. Implantation, 110x

Zu Material 2: Gore Tex^R

Nach einer Woche zeigte sich im Maschenwerk des Implantates nur eine geringfügige zelluläre Invasion, daneben eine spärlich azidophile eiweißreiche Insudation, und vereinzelt fanden sich Erythrozyten und Granulozyten. Das Implantatbett bestand aus einem breiten kapillarreichen Granulationsgewebssaum. Zwischen diesem und dem Implantat hatte sich eine wechselnd breite Schicht aus einem fibrinös-eitrigen Exsudat gebildet. Im Bereich der Dacronmanschette war dagegen nur eine geringe leukozytäre Reaktion neben einem unspezifischen gefäßreichen Granulationsgewebe vorhanden.

Nach zwei Wochen blieb die kokardenartige Reaktion des Gewebes auf das Implantat erhalten. Es fand sich weiterhin eine äußere gefäßreiche Granulationsgewebsschicht, die inzwischen an Breite zugenommen hatte, mit granulozytären Infiltraten, die in abnehmender Dichte auf die weitere Umgebung übergriffen. Im Maschenwerk des implantierten Materials fanden sich bis zur innersten Schicht Fibrin, azidophiles amorphes Exsudat und Kerntrümmer.

Im Bereich der Dacronmanschette war das Granulationsgewebe durch proliferierende Fibrozyten und Fibroblasten sowie ein neugebildetes Kollagenfasernetz stabilisiert.

Nach drei Wochen hatte die leukozytäre Reaktion in der Umgebung des Implantates weiter zugenommen. Im Übrigen ergaben sich, abgesehen von einem Übergreifen der leukozytären Reaktion auf die Dacronmanschette, keine Veränderungen zu den Präparaten nach zwei Wochen Implantationsdauer.

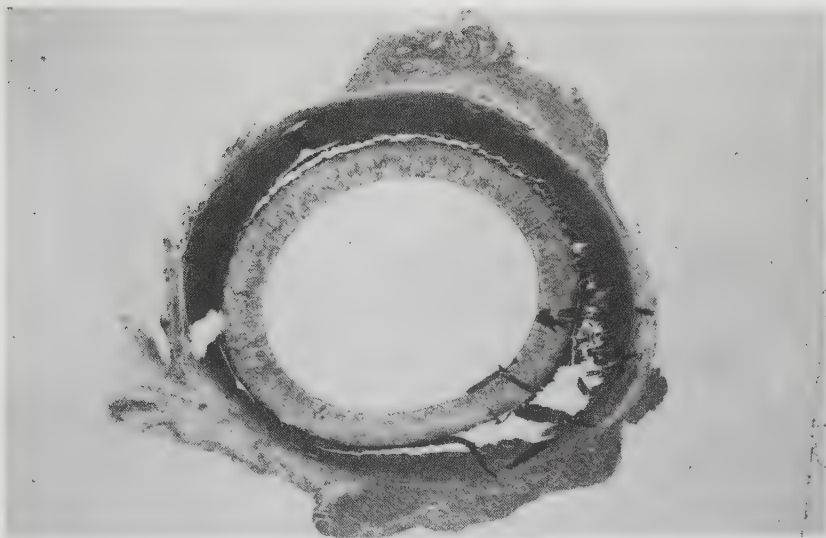


Abb. 36 Mat. 2 nach 2 Wo. Implantation, 10x

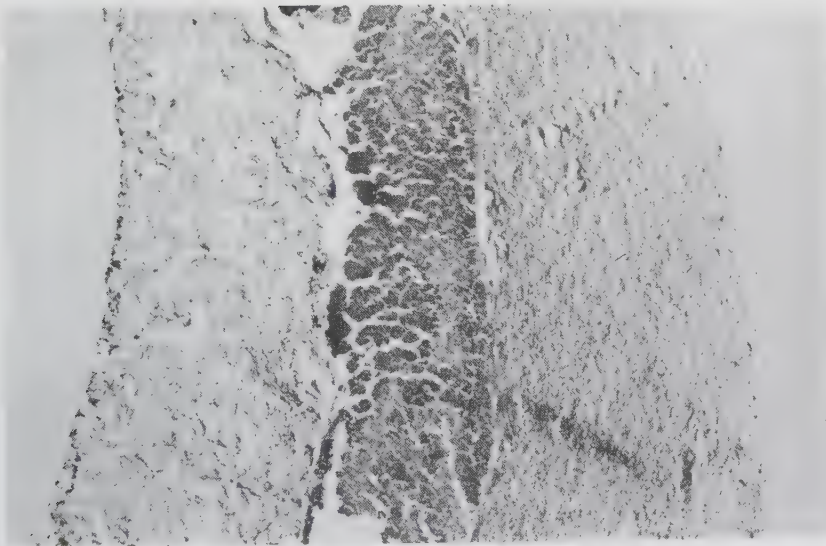


Abb. 37 Mat. 2 nach 1 Wo. Implantation, 18x

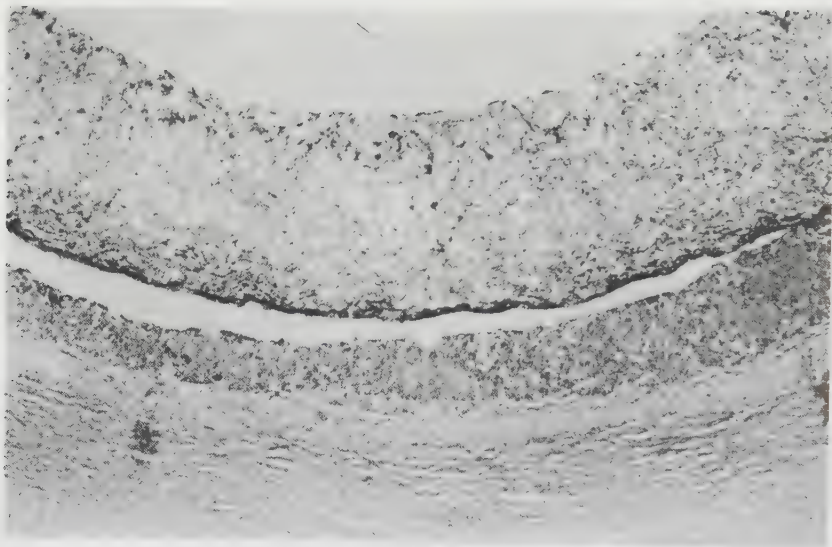


Abb. 38 Mat. 2 nach 2 Wo. Implantation, 18x

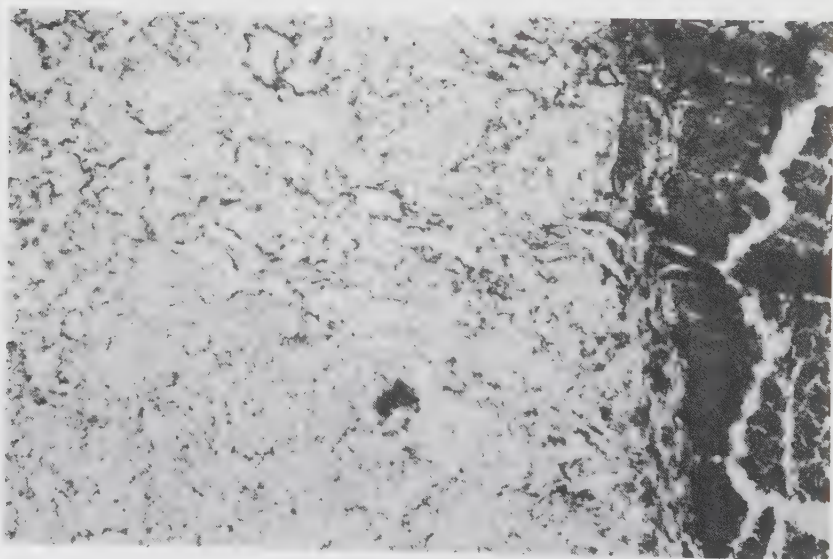


Abb. 39 Mat. 2 nach 12 Wo. Implantation, 44x

Nach acht, zwölf und 24 Wochen erkannte man übereinstimmend in allen Präparaten gleichartige Veränderungen wie in den Präparaten nach zwei und drei Wochen. Es zeigte sich eine massiv eitrige Entzündung, ohne daß eine solide gewebliche Verbindung zwischen dem Implantatbett und dem implantierten Material zustande kam. Im Maschenwerk des Implantates traten zunehmend Leukozyten auf (siehe auch Abb. 58). (Abb. 36 - 39).

Zu Material 3: Sprühprothese Reutlingen

Nach einer Woche fand sich im Implantatbett eine granulierende unspezifische Entzündungsreaktion mit neugebildeten kapillären Blutgefäßen, proliferierenden Fibrozyten, Rundzellen und zahlreichen gelapptkernigen Granulozyten. Im unmittelbaren Randbereich zum Implantat fanden sich zudem vereinzelt FKRZ und reichlich Granulozyten, die auch im äußeren Drittel des Implantates in den vorgegebenen Hohlräumen anzutreffen waren. Im inneren Drittel des Implantates wurden diese Hohlräume z. T. durch eiweißreiches fibrinhaltiges Material ausgefüllt. Nahe der Dacronmanschette war eine gleichartige granulierende entzündliche Reaktion wie im Mittelstück des Implantates vorhanden.

Nach zwei Wochen trat die granulozytäre Reaktion im Implantatbett und im Implantat selbst zugunsten einer zunehmenden fibro-histiozytären Reaktion und des Auftretens zahlreicher FKRZ in den Hintergrund. Im Bereich des Implantatbettes, z. T. auch bereits im äußeren Drittel des Implantats, waren schmale neugebildete Kollagenfasern vorhanden. Das Granulationsgewebe

erreichte herdförmig eine Eindringtiefe bis in die halbe Materialbreite.

Nahe der Dacronmanschette schritt die bindegewebige Einheilung mit deutlicher Faserneubildung fort und wurde nur herdförmig von einer spärlichen leukozytären Reaktion begleitet.

Abweichend von den geschilderten Befunden fand sich bei einem der Präparate noch eine deutlich stärker ausgebildete leukozytär-entzündliche Reaktion.

Nach 3 Wochen war in allen Präparaten übereinstimmend eine Zunahme der Einsprosstiefe des kapillarreichen Granulationsgewebes in das Implantat zu beobachten. Dies wurde von einer zunehmenden Kollagenfaserneubildung und einer nur diskreten fremdkörperriesenzellulären Reaktion begleitet. Das Implantat war zum Wirtsgewebe durch eine schmale demarkierende Schicht aus parallel angeordneten Kollagenfaserbündeln abgegrenzt, die von einigen Fibrozyten und Histiozyten durchsetzt waren.

Im Bereich der Dacronmanschette fand sich eine zunehmende Einheilung mit Stabilisierung des Granulationsgewebes durch neugebildete Bindegewebsfasern bei abnehmendem Zellgehalt.

Nach 8 Wochen fanden sich im Implantatbett und in dessen Maschenwerk gleichartige Verhältnisse wie nach 3 Wochen. Allerdings war das Granulationsgewebe im Maschenwerk des Implantates bis in das innere Drittel fortgeschritten, und der das Implantat umscheidende Bindegewebsmantel hatte an Breite zugenommen.

Im Bereich der Dacronmanschette befand sich eine zunehmende Dissoziation der Einzelfasern innerhalb der

Kunststoffaserbündel durch einsprossendes Bindegewebe und Fremdkörperriesenzellen.

Abweichend von diesen Befunden war in zwei Präparaten eine stärkere fibrinös-leukozytäre Exsudation sowohl im Implantatbett als auch im Maschenwerk des Implantates vorhanden.

Nach zwölf Wochen lagen gleichartige Verhältnisse wie nach acht Wochen vor. Die Zahl der Fremdkörperriesenzellen und die Breite des umscheidenden Kollagenfaserringes hatten zugenommen.

Nach 24 Wochen war in einem der Präparate eine Zunahme der bindegewebigen Einheilung des Implantates mit Verbreiterung des umgebenden Bindegewebsmantels festzustellen. Im Maschenwerk des Implantates kam es zu einer Zunahme der Kollagenfaserzahl und -breite. In den äußeren Schichten des Maschenwerkes war diese Veränderung stärker ausgeprägt als in den inneren Anteilen.

Im Bereich der Dacronmanschette fand sich eine stabile bindegewebige Verankerung des Kunststoffaserwerks im umgebenden subkutanen Gewebe.

Abweichend von dem geschilderten Befund war in den weiteren Präparaten eine kräftige leukozytär-exsudative Reaktion sowohl im Maschenwerk des Implantates als auch im Implantatbett neu hinzugetreten. Vereinzelt waren kleine eitrig-einschmelzungsartige Herde im Übergangsbereich Implantat-Implantatbett vorhanden (siehe auch Abb. 59). (Abb. 40 - 43).

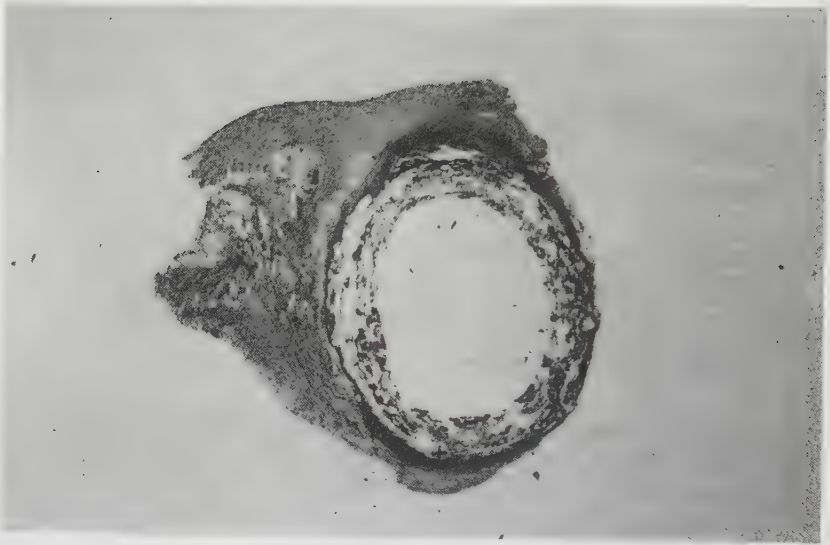


Abb. 40 Mat. 3 nach 24 Wo. Implantation, 10x



Abb. 41 Mat. 3 nach 1 Wo. Implantation, 44x

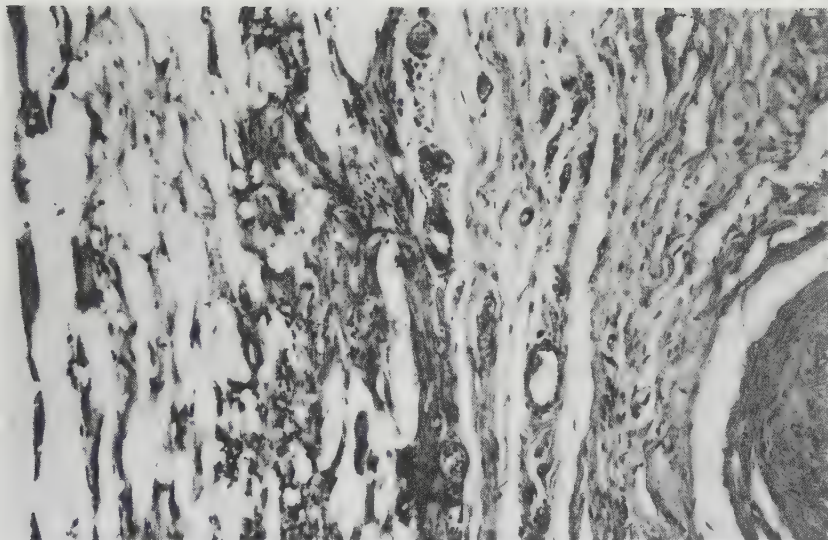


Abb. 42 Mat. 3 nach 12 Wo. Implantation, 44x

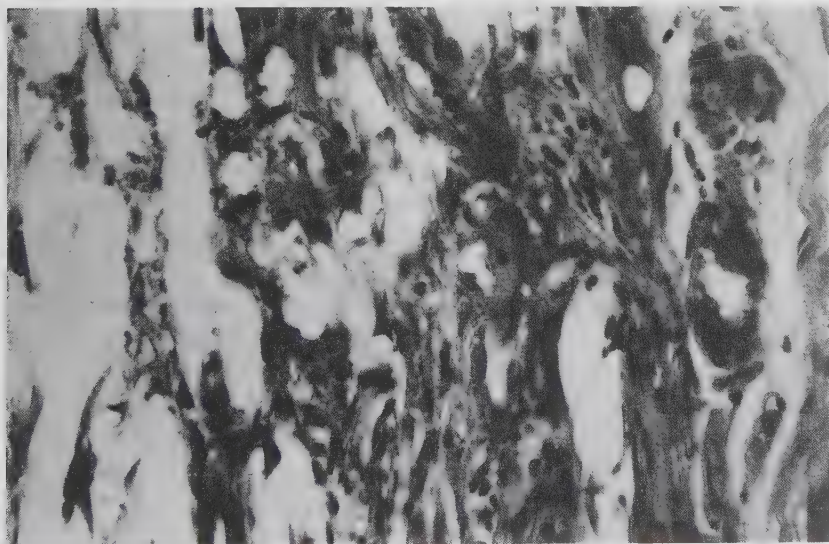


Abb. 43 Mat. 3 nach 12 Wo. Implantation, 110x

Zu Material 4: Polypropylenvlies

Nach einer Woche fand sich im Implantatbett eine ödematöse Auflockerung des Wirtsgewebes mit einer diskontinuierlich, mäßig dichten Infiltration durch Leukozyten und vereinzelt Plasmazellen sowie einer verstärkten Kapillarisation und mäßig fibroblastischen Proliferation. Nur ganz vereinzelt waren zwischen oberflächlich liegenden Fasern des Vlieses Einsprossungen des Granulationsgewebes vorhanden. Es fand sich weder eine fremdkörperriesenzelluläre- noch eine leukozytär-entzündliche Reaktion.

Im Bereich der Dacronmanschette zeigte sich eine geringe leukozytär-exsudative Reaktion.

Nach zwei Wochen war im wesentlichen die gleiche Reaktion vorhanden wie nach einer Woche. Ganz vereinzelt erkannte man im Kontaktbereich des Implantates mit dem Wirtsgewebe ein fingerförmiges Vorsprossen von Granulationsgewebsanteilen mit Umscheidung einzelner oberflächennaher Fasern. Zudem waren jetzt auch in größerer Zahl Fremdkörperriesenzellen vorhanden.

Im Bereich der Dacronmanschette wurden die Faserbündel durch einsprossendes Granulationsgewebe auseinandergedrängt und die Einzelfasern von mehrkernigen Riesenzellen umscheidet. Die leichte leukozytäre Entzündungsreaktion bestand unverändert fort.

Nach drei Wochen war im Implantatbett eine mäßige Kollagenfaserneubildung und eine Abnahme des Zellgehaltes im umgebenden Granulationsgewebes festzustellen.

Die Verhältnisse im Bereich der Dacronmanschette waren gegenüber der Situation nach zwei Wochen unverändert.

In einem der Präparate fiel eine erheblich stärkere leukozytär-exsudative Reaktion im Implantatbett auf.

Nach acht Wochen fand sich ein Eindringen schmaler bindegewebiger Brücken in das Vlies. Diese Aufschlüsselung des Materials war jedoch nur herdförmig und nur vereinzelt bis in die inneren Schichten des porösen Anteils nachzuweisen. Im Implantatbett hatte sich eine schmale fibröse Pseudokapsel ausgebildet. Eine wesentliche zelluläre Reaktion fand sich nur noch im Bereich der Längsnaht des Implantates, z. T. mit kräftiger leukozytärer Komponente.

Im Bereich der Dacronmanschette hatte sich eine zunehmende bindegewebige Verankerung des Kunststofffasernetzwerks in der Kutis und Subkutis ausgebildet. Eine leukozytäre Reaktion war nicht nachweisbar.

Nach zwölf und 24 Wochen war keine weitere Aufschlüsselung des Implantatmaterials durch einwachsende Granulationsgewebsanteile festzustellen. Das Präparat wurde weiterhin von einer sehr schmalen Pseudokapsel aus kollagenen Fasern umschieden. In der weiteren Umgebung waren keine reaktiven Gewebsveränderungen festzustellen.

Auch im Bereich der Dacronmanschette war in allen Präparaten eine stabile, bindegewebige Einheilung des Implantates ohne wesentliche floride Entzündungszeichen vorhanden (siehe auch Abb. 60). (Abb. 44 - 47).



Abb. 44 Mat. 4 nach 24 Wo. Implantation, 10x

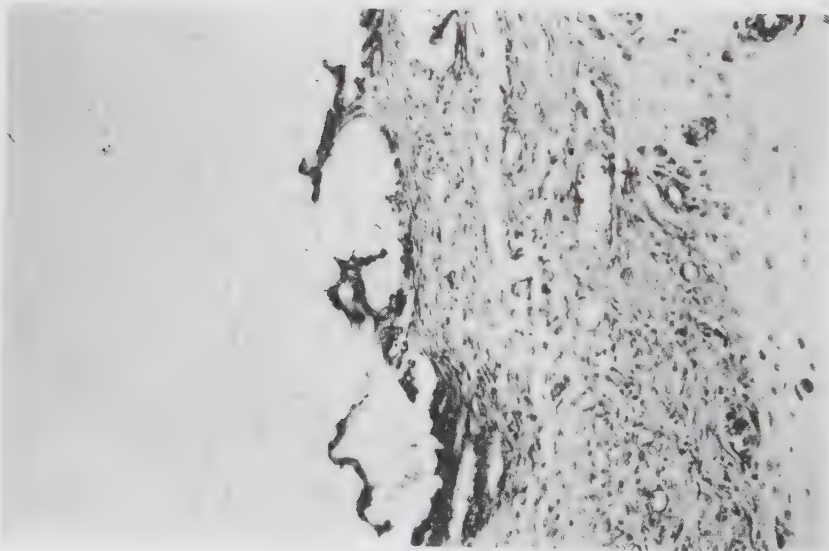


Abb. 45 Mat. 4 nach 2 Wo. Implantation, 44x

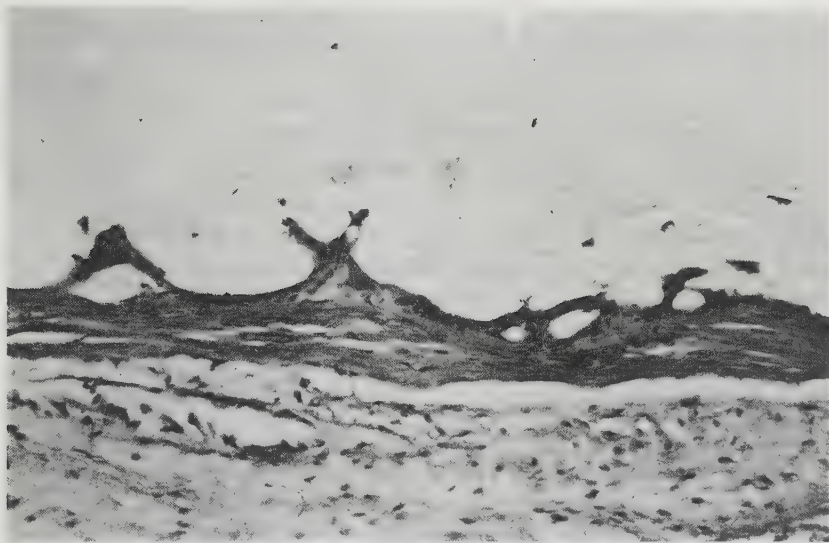


Abb. 46 Mat. 4 nach 24 Wo. Implantation, 44x

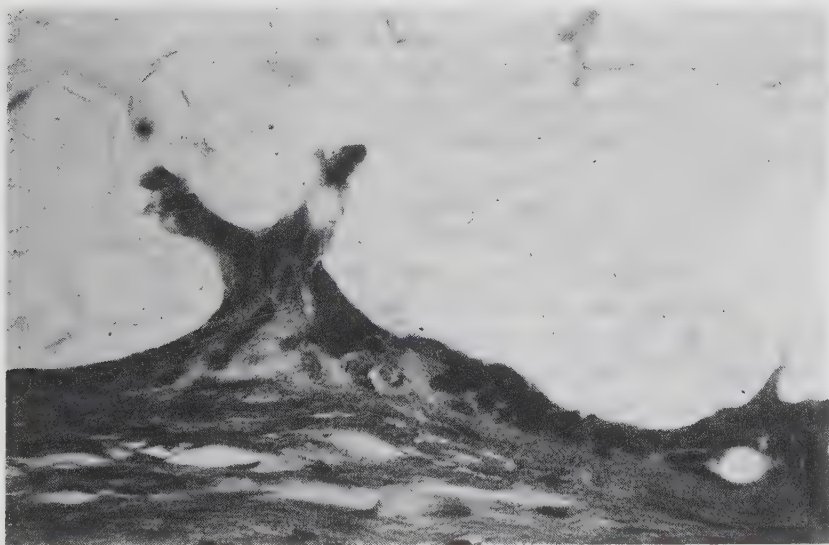


Abb. 47 Mat. 4 nach 24 Wo., 110x

Zu Material 5: Dacron^R

Nach einer Woche zeigte sich im Implantatbett eine kräftige Reaktion. Diese war in ihrer äußeren Schicht durch zahlreiche Histiozyten, vermehrte Kapillaren und Fibrozyten sowie mäßig viele Granulozyten charakterisiert, während die innere, den unmittelbaren Kontakt zum Implantat darstellende, Schicht auch zahlreiche Granulozyten und vereinzelte Fremdkörperriesenzellen enthielt.

Nach zwei Wochen fand sich ein zunehmendes Eindringen von Granulationsgewebsskomponenten zwischen den Dacron-faserbündeln, wobei der Zellgehalt des Granulationsgewebes in Relation zu dem Material nach einer Woche mäßig vermindert war. Es zeigte sich eine beginnende Kollagenfaserneubildung und eine Vermehrung von Fremdkörperriesenzellen.

Eine grundsätzlich gleichartige Reaktion fand sich im unmittelbaren Anastomosenbereich, wobei allerdings die Granulationsgewebsschicht deutlich breiter als im Mittelstück des Implantates war.

Eines der Präparate zeigte jedoch eine deutlich stärkere leukozytär entzündliche Reaktion.

Nach drei Wochen war im Vergleich zu den Präparaten nach zwei Wochen eine Vermehrung des Kollagenfasergehaltes zwischen den Faserbündeln sowie eine Zunahme der Fremdkörperriesenzellen festzustellen.

Gleichartige Veränderungen fanden sich im Bereich der Anastomose.

In einem der Präparate war es zu einer stärkeren leukozytär entzündlichen Reaktion gekommen.

Nach acht Wochen fand sich ein qualitativ gleichartiges Bild wie nach drei Wochen. Allerdings hatte der Fasergehalt des Granulationsgewebes bei gleichzeitiger Reduktion der Kapillarzahl zugenommen. Außerdem waren die Einzelfasern des Bindegewebes deutlich verbreitert.

Zwei der Implantate zeigten eine kräftige leukozytär entzündliche Reaktion im Implantatbett.

Nach zwölf Wochen lagen gleichartige Verhältnisse wie nach acht Wochen vor. Allerdings wurden jetzt die Dacronfaserbündel durch einsprossende Bindegewebszellen zunehmend auseinandergedrängt, und die Zahl und Größe der Fremdkörperriesenzellen nahm weiter zu. Diese Veränderungen waren vor allem im Bereich der außen liegenden Faserbündel zu beobachten, während die dem homogenen inneren Anteil anliegenden Faserbündel weniger stark aufgeschlüsselt wurden. Im Anastomosenbereich fand sich eine gleichartige bindegewebige Einheilung.

In einem der Präparate war es zu einer Nekrose mit starker leukozytärer Demarkierung und Auftreten von zahlreichen Siderophagen als Zeichen einer älteren Hämorrhagie gekommen.

Nach 24 Wochen war der Prozeß der bindegewebigen Umscheidung des Implantates weiter fortgeschritten. Es war zu einer weiteren Zunahme der Kollagenfaserzahl und -breite zwischen den Kunststofffaserbündeln gekommen. Die massive Fremdkörperriesenzelluläre Reaktion bestand fort.

Im Anastomosenbereich hatte sich in allen Präparaten eine deutlich leukozytär-exsudative Reaktion entwickelt.

Diese greift in zwei Präparaten auch auf die Mittel-
teile des Implantates über, hier besonders an der
Längsnaht des Röhrchens (siehe auch Abb. 61).
(Abb. 48 - 51).

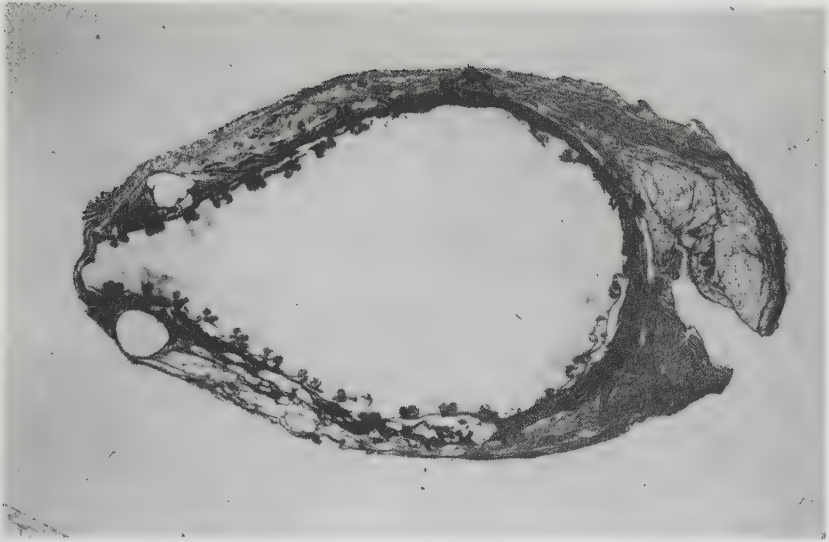


Abb. 48 Mat. 5 nach 24 Wo. Implantation, 10x



Abb. 49 Mat. 5 nach 1 Wo. Implantation, 18x



Abb. 50 Mat. 5 nach 2 Wo. Implantation, 18x

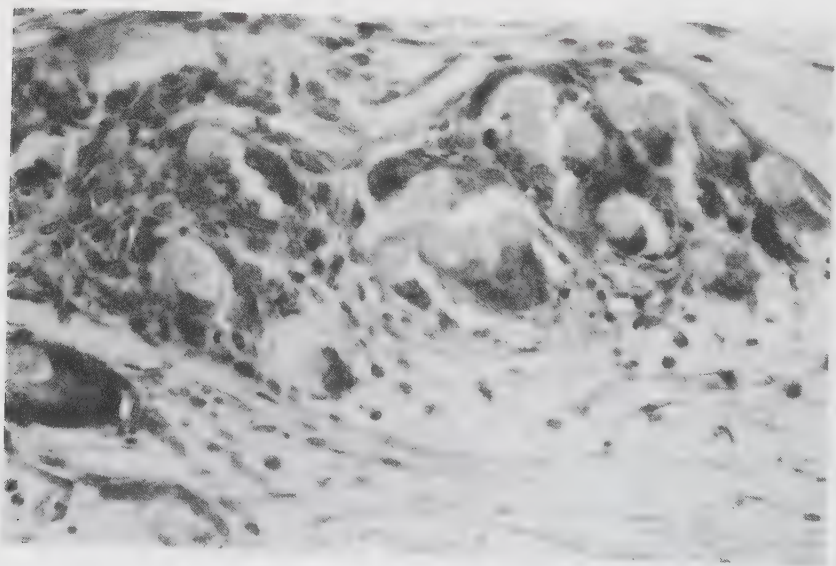


Abb. 51 Mat. 5 nach 12 Wo. Implantation, 110x

Zu Material 6: Epigard^R

Nach einer Woche fand sich im Implantatbett eine massive granulierende und eitrig exsudative, entzündliche Reaktion. Zwischen zahlreichen kapillären Blutgefäßen erkannte man Massen von Rundzellen und Granulozyten, daneben vereinzelt bindegewebige zelluläre Elemente. Die vorgegebenen Hohlräume des Implantates wurden in den äußeren Schichten durch ein eiweiß- und fibrinreiches Exsudat ausgefüllt, während die innere Schicht der Röhrchenwandung bis hin zu der das Lumen begrenzenden homogenen Membran von dicht gepackten Granulozyten ausgefüllt wurde. Nur ganz vereinzelt fanden sich in dem Maschenwerk Fremdkörperriesenzellen.

Nach zwei Wochen blieb der bereits nach einer Woche ausgeprägte dreischichtige Aufbau unverändert erhalten. Die leukozytär-exsudative Reaktion nahm jedoch noch zu. Außerdem war jetzt ein vermehrtes Auftreten von Fremdkörperriesenzellen in der Außenzone des Implantates festzustellen.

Im weiteren zeitlichen Verlauf blieb das histologische Bild bis zur 24. Woche unverändert. In allen Präparaten fand sich eine massive eitrige Entzündungsreaktion.

Im Implantatbett kam es zu einer Zunahme der rundzelligen lympho-histiozytären Reaktion. Zudem waren vielfach herdförmig reichlich Siderophagen vorhanden. Die Zahl der Fremdkörperriesenzellen nahm im kontrollierten Zeitraum kontinuierlich zu (siehe auch Abb. 62). (Abb. 52 - 55).



Abb. 52 Mat. 6 nach 24 Wo. Implantation, 10x

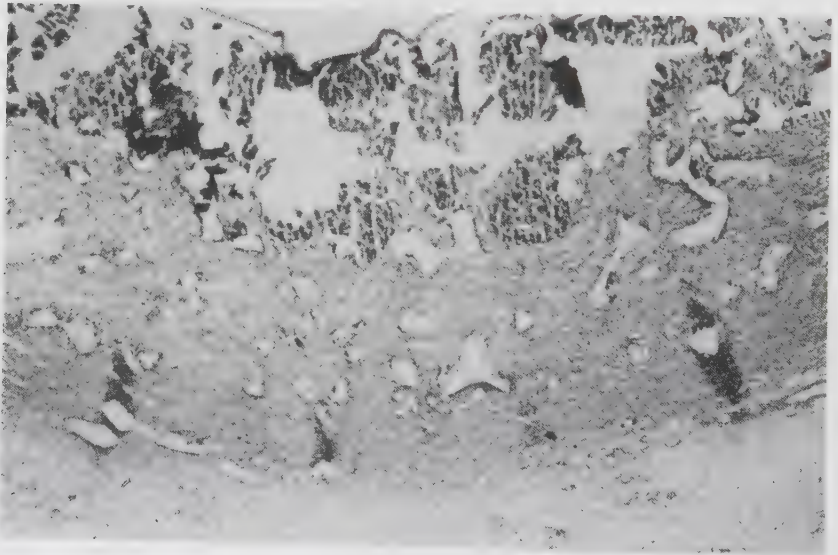


Abb. 53 Mat. 6 nach 1 Wo. Implantation, 18x

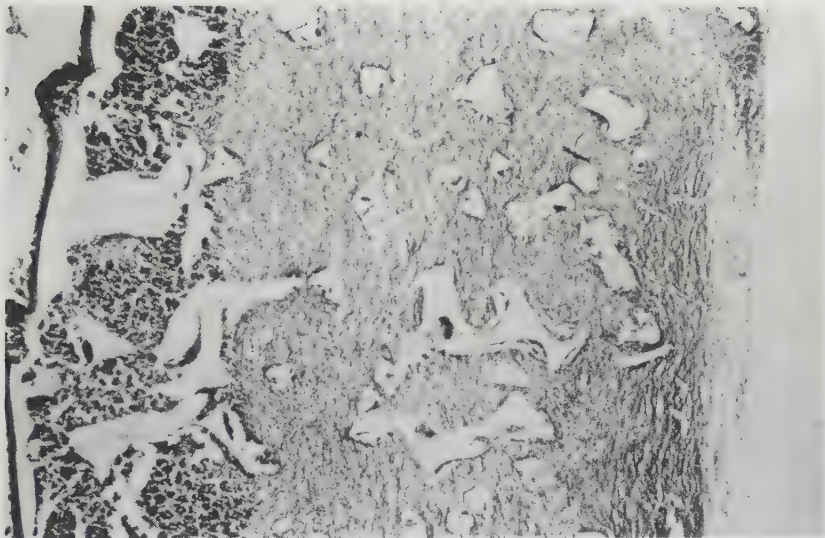


Abb. 54 Mat. 6 nach 2 Wo. Implantation, 18x

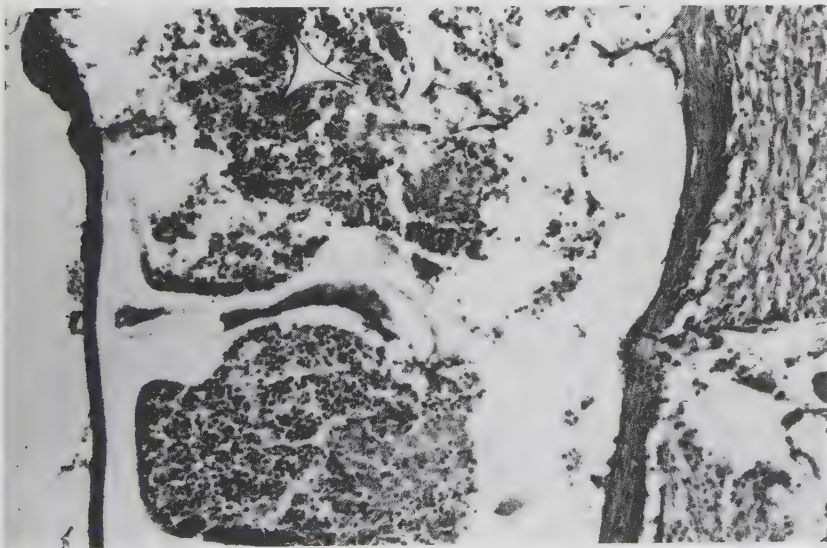


Abb. 55 Mat. 6 nach 24 Wo. Implantation, 44x

3. Zusammenfassung der Ergebnisse

Zu Material 1: Polyurethanzuckerfolie

Mit diesem Kunststoff setzte sich das Gewebe während des gesamten kontrollierten Zeitraums in Form einer leukozytär entzündlichen Reaktion auseinander.

Aus dem Granulationsgewebe, das zur Deckung des Defekts gebildet wurde, entwickelte sich langsam, aber kontinuierlich eine kollagene Bindegewebskapsel, die nach zwölf Wochen die gesamte mikroporöse Außenschicht des Implantates durchsetzte.

Ab der zweiten Woche fanden sich als Zeichen einer chronisch-entzündlichen Reaktion ortsständige Histiozyten und aus dem Blut ausgewanderte Monozyten im Implantatbett. Da die Implantatpartikel für die direkte Phagozytose offensichtlich zu groß waren, kam es in der dritten Woche durch eine Fusion von Makrophagen zu großen, bizarr gestalteten Fremdkörperriesenzellen, die auch größere Kunststoffpartikel isolieren konnten.

Als Ausdruck einer erfolgten Materialzersetzung fanden sich ab der 12. Woche Fremdkörpergranulome. Diese herdförmigen Ansammlungen von Makrophagen und mehrkernigen Riesenzellen dienten der Demarkation des Fremdmaterials und wirkten wie die leukozytär-entzündliche Reaktion einer bindegewebigen Integration entgegen.

Insgesamt unterlag die bindegewebige Einheilung der entzündlich-demarkierenden Reaktion, so daß dieses Material unseren vorgenannten Bedingungen nur teilweise entsprach.

Zu Material 2: Gore Tex^R

Bei Gore Tex^R stand die massiv entzündliche Reaktion bis zur Abszeß- und Fistelbildung durch die Haut ganz im Vordergrund. Fremdkörperriesenzellen als Zeichen einer phagozytierenden Beherrschung des Materials durch das reaktive Gewebe traten während der gesamten Versuchszeit nicht auf. Eine bindegewebige Integration mit Aufschlüsselung des Maschenwerks blieb nahezu aus.

Ab der achten Woche war kaum noch Material zur histologischen Aufarbeitung vorhanden, da es generell zur spontanen Fistelbildung durch die Haut gekommen war.

Für unsere vorgenannten Zwecke war dieses Material ungeeignet.

Zu Material 3: Sprühprothese Reutlingen

Verglich man das Schaubild der normalen Wundheilung (Abb. 56) mit der Abbildung der Sprühprothese Reutlingen (Abb. 59), so wurde deutlich, daß die Gewebereaktion auf dieses Material dem Ablauf der normalen Wundheilung weitgehend entsprach.

Es trat in den ersten Wochen die zu erwartende leukozytäre Abwehrreaktion auf, die von einer fremdkörperriesenzellulären Reaktion mit anschließender bindegewebigen Einheilung abgelöst wurde, wobei eine fortschreitende Aufschlüsselung des Maschenwerks durch ein zunehmend kollagenfaserreiches Granulationsgewebe und eine bindegewebige Einscheidung durch eine faserreiche Pseudokapsel zu registrieren war. Im Gegensatz dazu fanden sich in einzelnen Präparaten nach 24 Wochen wieder leukozytäre Entzündungszeichen.

Diese Kunststoffprothese entsprach in ihrem Einwachsverhalten weitgehend den oben genannten Bedingungen.

Zu Material 4: Polypropylenvlies

Dieses Material erzeugte im umgebenden Gewebe nahezu keine Reaktion, weder im Sinne einer entzündlichen Demarkation noch einer bindegewebigen Integration. Es war mit keinem der von uns geprüften Materialien vergleichbar.

Bei der Explantation löste sich das Vlies sehr leicht aus dem umliegenden Gewebe; offensichtlich wurde es als völlig inerter Fremdkörper isoliert. Nur im Bereich der Dacronmanschette zeigte sich in allen Präparaten eine stabile bindegewebige Einheilung ohne wesentliche Entzündungszeichen.

Das Material bot zwar den Vorteil, nur geringe entzündliche Reaktionen zu provozieren, entsprach jedoch nicht unserer Forderung nach bindegewebiger Integration. Für eine Prothese, bei der ein Einwachsen von Bindegewebe in die Wandschicht nicht erforderlich war, wäre dieses Material empfehlenswert.

Zu Material 5: Dacron^R

Dieser Kunststoff kam in seinem Einwachsverhalten einem normalen Wundheilungsverlauf sehr nahe. Die leukozytär-entzündliche Abwehrreaktion war in den ersten beiden Wochen in allen Präparaten regelmäßig vorhanden. Sie fehlte im weiteren Verlauf, zeigte sich jedoch erneut nach 24 Wochen. Kräftiger als die

leukozytär-entzündliche Reaktion war die fremdkörper-riesenzelluläre Reaktion ausgebildet, die bis zur 24. Woche stetig zunahm. Dies sprach für eine intensive Auseinandersetzung des Gewebes mit dem Material.

Parallel dazu entwickelte sich die bindegewebige Integration mit kontinuierlich fortschreitender Aufschlüsselung des Dacron-Velours-Anteils durch ein zunächst lockeres, faserarmes und zell- und gefäßreiches Granulationsgewebe. Später verminderte sich die Zellzahl, und es dominierten die kollagenen Fasern, die jetzt verbreitert und in Bündeln zusammenliegend auftraten. Selbst nach 24 Wochen konkurrierte noch immer die entzündlich-demarkierende Reaktion mit der bindegewebigen Einheilung, so daß eine endgültige Beurteilung des Einwachsverhaltens nach dieser Zeit nicht sicher möglich war.

Die Kollagenfaserbildung war jedoch nach diesem Zeitraum so massiv fortgeschritten, daß man eine vollständige, wenn auch verzögerte Einheilung erwarten kann.

Zu Material 6: Epigard^R

Epigard^R besitzt wie Gore Tex^R eine vollständig poröse Struktur. Zum Lumen hin besteht keine dichte Auskleidung mit Pellethane wie bei den übrigen Materialien.

Epigard^R zeigte zu allen Zeitpunkten eine massive eitrige Entzündungsreaktion im Implantatbett. Zudem fand sich im großporigen Teil des Epigard-Röhrchens eine fremdkörperriesenzelluläre Reaktion.

Epigard stimulierte zwar kurzfristig eine granulierende Reaktion und ist daher sicher gut geeignet für die

temporäre Wundheilung, wie sie auch vom Hersteller vorgesehen ist. Als Langzeit-Implantat mit einem hohen Kontaminationsrisiko kann es jedoch keine Verwendung finden, da bereits nach zwei Wochen die massiv leukozytäre Komponente des Granulationsgewebes der bindegewebigen Integration entgegenwirkt.

Einwachsverhalten der Implantate nach histol. Kriterien

Implantationszeit/ Material	1 Wo.	2 Wo.	3 Wo.	8 Wo.	12 Wo.	24 Wo.
<u>Material 1</u>						
eitr. Exsudat	Ø	+	Ø	Ø	Ø	Ø
leukozyt. Reaktion	+	++	++	++	++	++
FKRZ-Reaktion*	+	++	++++	+++	+++	+++
Granulationsgewebe	+	++	++	++	++	++
Kollagenfasern	+	+	++	++	+++	+++
<u>Material 2</u>						
eitr. Exsudat	+	++	+++	+++	+++	+++
leukozyt. Reaktion	+	++	+++	++++	++++	++++
FKRZ-Reaktion*	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Granulationsgewebe	++	++	+	+	+	+
Kollagenfasern	Ø	+	+	+	+	+
<u>Material 3</u>						
eitr. Exsudat	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
leukozyt. Reaktion	++	+	Ø	Ø	Ø	+
FKRZ-Reaktion*	+	++	+	++	+++	++
Granulationsgewebe	++	++	+++	++++	++++	+++
Kollagenfasern	Ø	+	++	+++	+++	+++
<u>Material 4</u>						
eitr. Exsudat	+	+	+	Ø	Ø	Ø
leukozyt. Reaktion	Ø	Ø	+	++	+	+
FKRZ-Reaktion*	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Granulationsgewebe	+	+	+	+	+	+
Kollagenfasern	Ø	Ø	+	+	+	+
<u>Material 5</u>						
eitr. Exsudat	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
leukozyt. Reaktion	+	+	Ø	Ø	+	++
FKRZ-Reaktion*	+	++	++	++	+++	++++
Granulationsgewebe	+++	++	++	++	++	++
Kollagenfasern	Ø	+	++	+++	+++	++++
<u>Material 6</u>						
eitr. Exsudat	++	+++	++++	++++	++++	++++
leukozyt. Reaktion	++	++	+++	+++	+++	+++
FKRZ-Reaktion*	+	+	+	+	++	++
Granulationsgewebe	+++	++	+	+	+	+
Kollagenfasern	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

*Fremdkörperriesenzelluläre Reaktion

Ø = nicht vorhanden, + = gering, ++ = mäßig,
+++ = reichlich, ++++ = massenhaft.

Normale Wundheilung

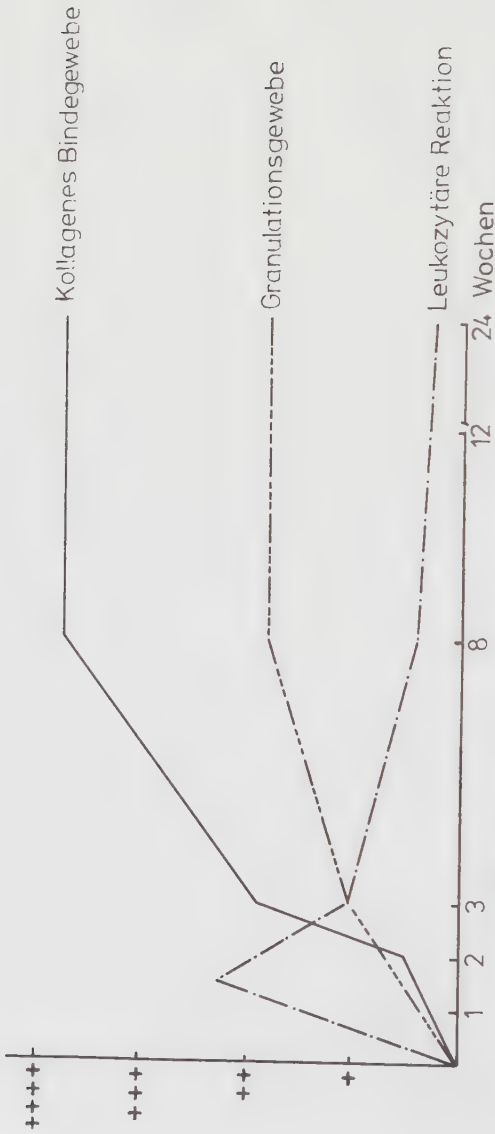


Abb. 56. Kinetik des Auftretens der verschiedenen Gewebearten bei der Wundheilung
(modifiziert nach Sandritter, Beneke: Allgemeine Pathologie, Schattauer Verlag)

Wundheilung nach Implantation von Mat 1:

POLYURETHAN ZUCKERFOLIE

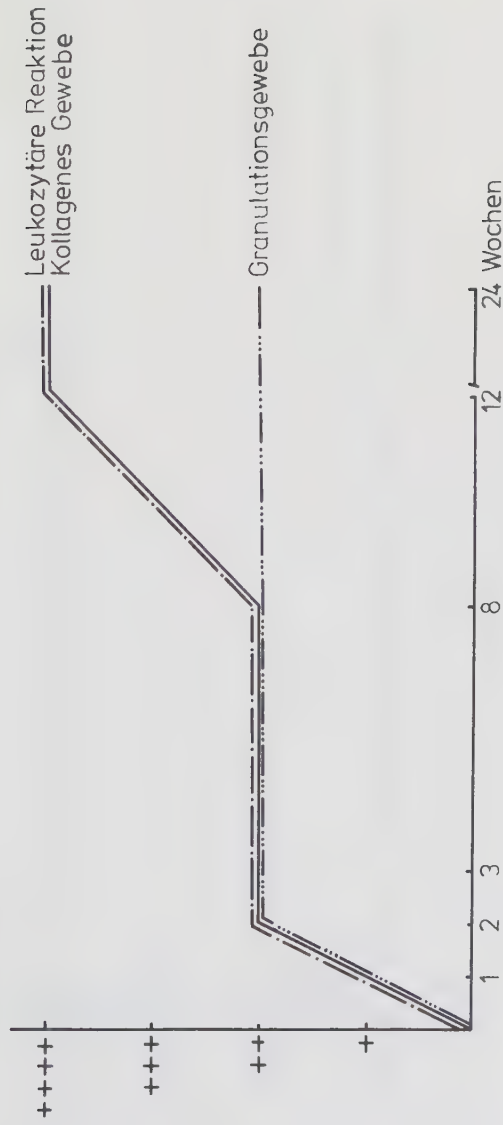


Abb. 57

Wundheilung nach Implantation von Mat 2:

GORE TEX^R

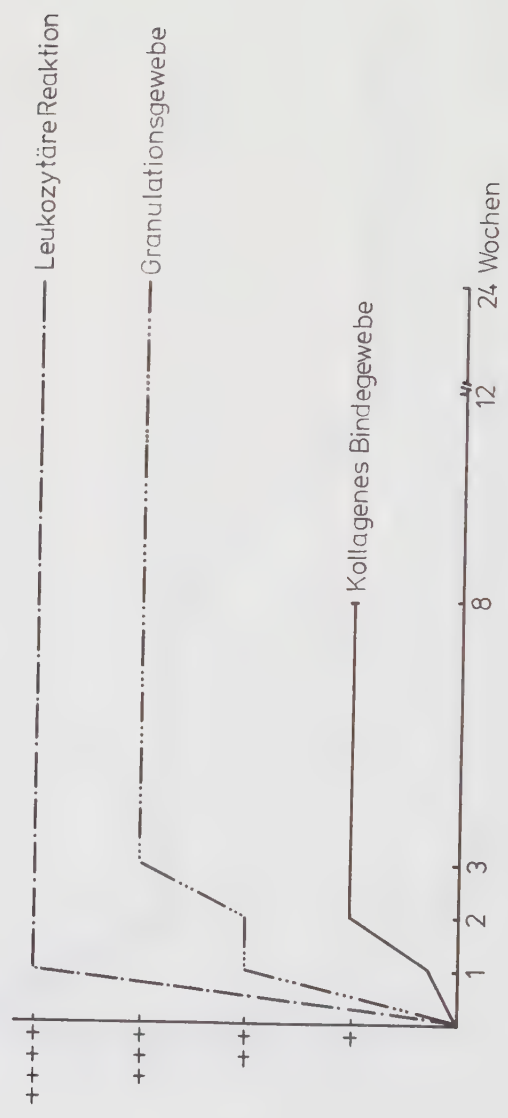


Abb. 58

Wundheilung nach Implantation von Mat 3:

SPRÜHPROTHESE REUTLINGEN

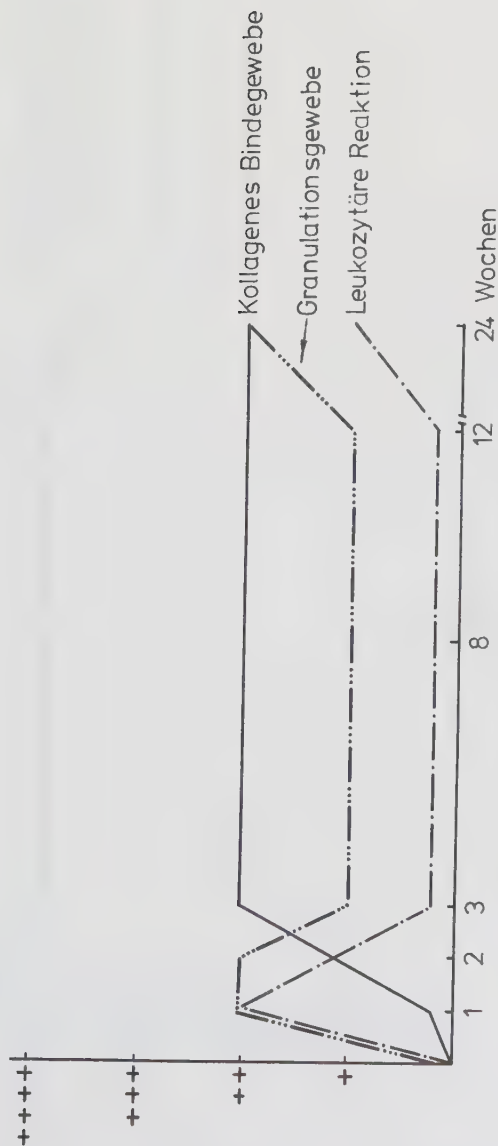


Abb. 59

Wundheilung nach Implantation von Mat 4: POLYPROPYLENVLIES

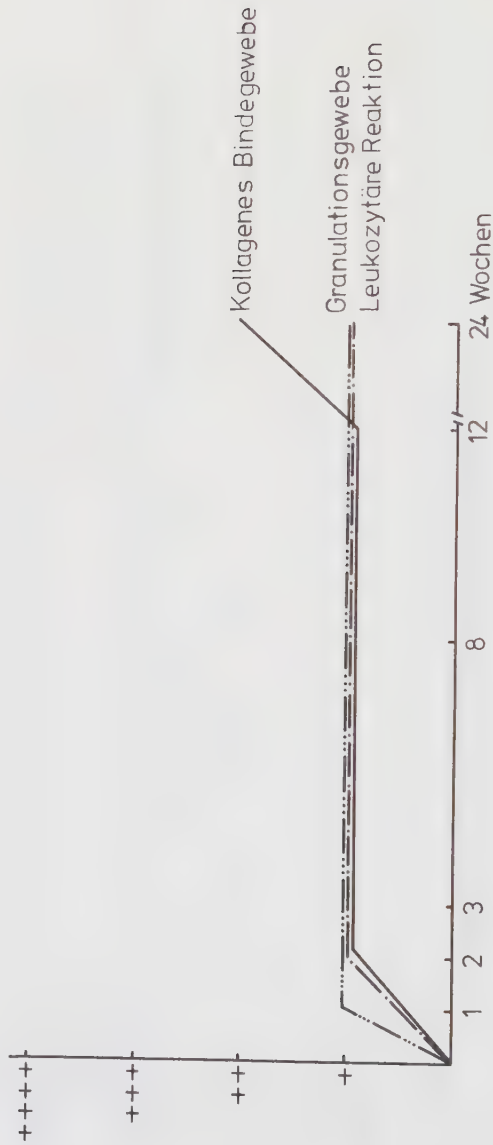


Abb. 60

Wundheilung nach Implantation von Mat 5:

DACRON^R

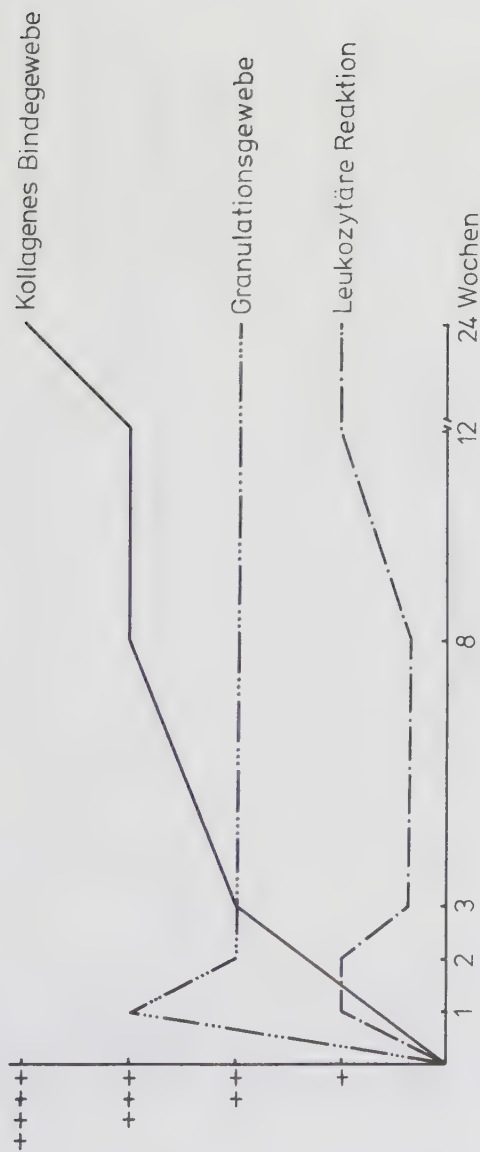


Abb. 61

Wundheilung nach Implantation von Mat 6:

EPIGARD^R

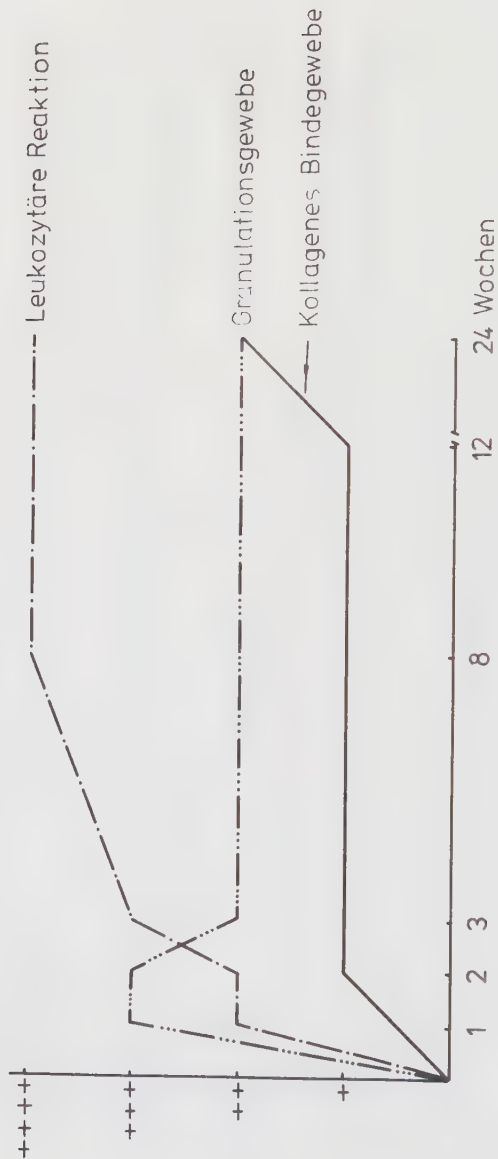


Abb. 62

IV. Diskussion

Das Material 1 (Polyurethanzuckerfolie) besteht aus zwei Schichten; einer das Lumen abdichtenden Pelletthane- und einer mikroporösen Außenschicht, deren Hohlräume der herausgewaschenen Glukose entsprechen. Zwar schwankte die Hohlraumdicke und damit die Porengröße von Charge zu Charge, da die Glukose von Hand mit einem Streuer auf die noch feuchte Pelletthaneschicht aufgebracht wurde, doch bildete sich durchwegs rasch (oft innerhalb der ersten Woche) eine Kollagenfaserkapsel, was darauf schließen läßt, daß die durchschnittliche Porengröße für das Eindringen von Bindegewebszellen ausreichend war. Die richtige Porengröße ist sicher eine wesentliche Voraussetzung für eine erfolgreiche Integration des Kunststoffs.

Material 4 (Polypropylenvlies), das ebenfalls eine zweischichtige Struktur aufweist, bietet diese Voraussetzungen nicht. Es hat eine glatte Oberfläche mit kleinem Porendurchmesser. Das histologische Bild bestätigte diese Abhängigkeit, da es über den gesamten Versuchszeitraum weder zu einem Eindringen von Fremdkörperriesenzellen noch zu einer nennenswerten entzündlich-leukozytären Reaktion oder Kollagenfaserneubildung kam.

Auch Clark et al. (7) zeigten eine Abhängigkeit der Gewebereaktion von der Porengröße. Der Autor testete Polyurethan mit einem Porendurchmesser von 2 - 2500 μm . Großporige Materialien förderten die Bildung von mehrlagigem lockeren Bindegewebe, während engmaschige Materialien eine dünne, aber feste Bindegewebskapsel entstehen ließen.

Salvatore et al. (23) hatten bei ihren Experimenten mit Polyurethan sechs verschiedene Porengrößen verwendet und subkutan in der Abdominalwand von Ratten implantiert. Da - durch die Hautdurchleitungen bedingt - in einem infizierten Gebiet implantiert wurde, sind seine Ergebnisse mit den hier vorliegenden nur mit Einschränkung zu vergleichen. Die Porendurchmesser seiner Materialien liegen zwischen 250 und 3000 μm . Er berichtete über folgende Ergebnisse: Nach zwei Wochen zeigte sich bei den engmaschigen Materialien ein dichtes, reifes, die Poren ausfüllendes Kollagengewebe, während bei den großmaschigen Proben eine langsamere Auskleidung durch lockeres, wenig Zellen enthaltendes Bindegewebe zu beobachten war. Salvatore schloß daraus, daß die physikalischen Eigenschaften des Materials, speziell die Porengröße, einen entscheidenden Einfluß auf die Menge und die Art des gebildeten Bindegewebes ausübten.

Nelson et al. (19) verwendeten Polyurethanmaterialien mit verschiedenen Porengrößen, 20 μm und 150 μm Durchmesser. Aus diesem Material wurden Röhren angefertigt und in den thorakalen Abschnitt der Trachea bei Hunden implantiert. Das großporige Material mit 150 μm Durchmesser und einer Wanddicke von 3 mm wurde bereits nach einem Monat bis zur Hälfte der Wandschicht mit proliferierendem Bindegewebe und Kapillaraussprossungen durchzogen. Gleichzeitig fanden sich chronische und akute Entzündungszeichen mit Bakterienanhäufungen. Nach zwei Monaten zeigte sich nur noch ein fokales Einwachsen mit stärker gewordener Infektion. Im Gegensatz dazu fand sich bei den Prothesen von 20 μm Durchmesser kein Einwachsverhalten.

Bei Polyurethan mit einem Porendurchmesser von 150 - 250 µm hatten Nelson wie Salvatore die optimalen Ergebnisse. Sowohl geringere (Nelson) als auch größere (Salvatore) Porendurchmesser erbrachten unbefriedigende Resultate.

Auch Bottema (2) fand bei dem Material Polytetrafluoräthylen expanded (Gore Tex^R) die beste Inkorporation bei einem Porendurchmesser von 90 µm. Das selbe Material mit Poren von 30 µm zeigte eine wesentlich geringere Inkorporationstendenz.

Das Material 2 (Gore Tex^R) stellt einen völlig mikroporösen Kunststoff dar. Im Rahmen der Untersuchungen erbrachte es mit Material 6 (Epigard^R), das ebenfalls eine vollständig mikroporöse Struktur aufweist, völlig unbefriedigende Ergebnisse. Sämtliche anderen Materialien besaßen eine zum Lumen hin undurchlässige Schicht aus Pellethane. Diese Schicht verhinderte offenbar das Eindringen von Mikroorganismen, die eine ständige Infektion im Maschenwerk des Implantats aufrechterhalten und damit einer bindegewebigen Integration entgegenwirken. Epigard^R und Gore Tex^R bieten zwar durch ihre poröse Struktur die theoretische Möglichkeit einer vollständigen bindegewebigen Durchdringung aller Wandschichten, doch zeigte sich in der vorliegenden Versuchsanordnung, bei der die Materialien ständig vom Lumen wie auch von den Anastomosen her einer Infektion ausgesetzt waren, keine Tendenz einer bindegewebigen Integration.

Die Gore Tex Prothese aus reinem Polytetrafluoräthylen wird seit einigen Jahren erfolgreich als alloplastischer Gefäßersatz verwendet. Bei der klinischen Anwendung zeigte sich nach Campbell (5) eine glatte Intimaoberfläche

und ein Einwachsen von Fibroblasten erst nach 1 1/2 Jahren, wobei die Fibroblasten sowohl von der Blutseite als auch von der gewebe nahen Seite einwachsen konnten.

Weiss et al. (31) zeigten im Tierexperiment, daß eine künstlich hervorgerufene Bakteriämie eine Kontamination der Prothese hervorruft, die dann selbst zum Ausgangspunkt einer kontinuierlichen bakteriellen Streuung werden kann. Die Struktur der Prothese blieb aber selbst bei massiver Entzündung unverändert (28), das umgebende Gewebe neigte jedoch zur Abszedierung (31). Da bei den vorliegenden Versuchen das Material stets vom Lumen her bakteriell kontaminiert war - bedingt durch die Hautdurchleitung - waren die Proben bereits nach drei Wochen völlig vereitert und es kam zur Fistelbildung durch die Haut. Es scheint deshalb bei Hautdurchleitungen unerlässlich zu sein, eine zum Lumen hin dichte "Barrierschicht" zu verwenden, die vor bakterieller Invasion schützt.

Das Material 3 (Sprühprothese Reutlingen) besteht wie Material 1 (Polyurethanzuckerfolie) aus reinem Polyätherurethan, unterscheidet sich jedoch von diesem durch die Herstellungsweise und durch die Faserstruktur. Das Material 3 besteht aus einer homogenen inneren Schicht aus Pellethane, worauf das Polyätherurethan aufgesprüht wird. Durch dieses Sprühverfahren entsteht eine fibrillenähnliche Oberfläche mit unterschiedlicher Porengröße. Diese Faserstruktur scheint sowohl auf die bindegewebige Integration als auch auf die sich in Grenzen haltende leukozytär-entzündliche Reaktion einen positiven Effekt zu haben. Daß nicht nur die Porengröße, sondern auch die Struktur des Materials einen entscheidenden Einfluß auf die Qualität und Quantität des einwachsenden Bindegewebes hat, zeigten die Arbeiten von Salvatore (23), Clark (7) und Nelson (19).

Polyätherurethan in Form der Sprühprothese Reutlingen stellte für unsere Zwecke das eindeutig bessere Produktionsverfahren dar. Es zeigte über den gesamten Zeitraum eine geringe leukozytär-entzündliche Reaktion, andererseits ein kräftiges Einwachsen von kollagenem Bindegewebe bis weit in die Wandschicht des Implantates hinein.

Material 4 (Polypropylenvlies), ein zweischichtiges Kunststoffmaterial mit sehr glatter vliesartiger Oberfläche, wies während der gesamten Versuchszeit im umgebenden Gewebe wie auch in der Wand des Materials nur diskrete entzündliche Reaktionen auf, es kam aber auch zu nur geringfügiger bindegewebiger Integration.

Neville et al. (20) entwickelten eine alloplastische Trachealprothese aus Silikon. Dieses Material war völlig homogen, nicht porös und ließ weder ein Eindringen von Bindegewebe noch von Infektionserregern zu. An den Enden der Prothesen befanden sich Dacronmanschetten, die die Fixierung des Implantats im Gewebe durch Einwachsen von Bindegewebe gewährleisteten. Mit dem verwendeten Material und seiner Technik zeigte Neville, daß ein alloplastischer Trachealersatz nicht unbedingt bindegewebig integriert sein muß.

Als nicht integrierter Fremdkörper bleibt diese Prothese jedoch ständig geringen Bewegungen im Halsbereich ausgesetzt, so daß es an den Nahtstellen durch diesen Reiz zur Bildung von überschießenden, das Lumen stenosierenden Granulationen kommen kann (2).

Das Material 4 (Polypropylenvlies) zeigte aufgrund einer sehr geringen Gewebereaktion und durch äußerst spärliches Eindringen von Bindegewebsfasern eine gewisse Ähnlichkeit mit der oben beschriebenen Prothese von Neville. Daß es

zu einer überschießenden Granulationsbildung beim Einsatz als Trachealprothese kommen würde, war eher unwahrscheinlich, da eine geringgradige Integration bestand und somit das Röhrchen im Anastomosenbereich keinem ständigen Bewegungsreiz ausgesetzt war.

Material 5 (Dacron^R) zeigte aufgrund seiner filamentären äußeren Oberflächenstruktur eine gute Einheilungstendenz. Unter allen getesteten Materialien war die Kollagenfaserneubildung hier am stärksten ausgeprägt. Die ausgesprochen starke fremdkörperriesenzelluläre Reaktion mit Auseinanderdrängung und Isolierung der Einzelfasern konnte bei der Verwendung des Materials als Gefäßprothese im Sinne einer Abdichtung interpretiert werden. Der Velours-Überzug diente als Leitschiene für die Fibroblasten und förderte somit die Integration (6).

Das Dacron-Velours-Material kommt seit Jahren als alloplastischer Gefäßersatz zur Anwendung. Corovic et al. (8) beschrieben folgende Vorteile:

1. Durch die sich außen befindliche samtähnliche Oberfläche kommt es zu einem schnellen Einwachsen von Bindegewebe und damit zur Abdichtung der Gefäßprothese.
2. Durch die fortschreitende Organisierung des Bindegewebes in der Prothesenwand und im umgebenden Gewebe kommt es zu einem vollständigen Verwachsen des Bindegewebes mit der Prothese und zu einer Stabilisierung der Gefäßwand.

Im Vergleich zu zwei weiteren Prothesenmaterialien, nämlich "Ultra-light-weight knitted Dacron" (USCI) und "Expanded Teflon" (IMPRA) zeigten Roon et al. (21), daß Dacron-Velours durch seine schnelle Einheilungstendenz bei Bakteriämien die größte Infekteresistenz aufweist.

Auch Sauvage et al. (24) kamen zu dem Ergebnis, daß die filamentäre Form von Dacronprothesen besonders beim Menschen zu einem schnellen und festen Einheilungsprozeß führte; im Gegensatz zu einer glatten Oberfläche, in die die Fibroblasten nur schwer eindringen konnten. Als Maß des transinterstitiellen Einwachsens beschrieb Sauvage die Festigkeit der Verbindung von äußerer Bindegewebskapsel und Prothese. Diese war bei den Dacron-Velours-Prothesen merklich größer als bei den glattwandigen Typen.

Diese Beobachtung konnte bestätigt werden, denn es fand sich bei der Explantation der Dacron-Velours-Röhrchen eine feste Verbindung zwischen Gewebe und Implantat. Das glattwandige Material 4 (Polypropylen) lag im Gegensatz dazu bei der Präparation nahezu ohne Integration im Gewebe. Auch hier zeigte sich wie in Material 3 (Sprühprothese Reutlingen) die Bedeutung der Oberflächenbeschaffenheit für das bindegewebige Einwachsen einer Kunststoffprothese.

Carstensen (6) interpretierte die große Zahl von Fremdkörperriesenzellen in den Dacron-Velours-Filamenten als einen offensichtlich enzymatischen Abbau von Prothesenmaterial. Hieraus zog er den Schluß, daß Körpergewebe durchaus fähig ist, auch bislang als inert angesehene Kunststoffe anzugreifen.

Als Zeichen einer beginnenden Materialzersetzung waren die Fremdkörpergranulome bei Material 1 nach 12 und 24 Wochen anzusehen, wo sich in phagozytierenden Zellen und in Fremdkörperriesenzellen doppelt lichtbrechende Partikel intrazytoplasmatisch nachweisen ließen. Ebenso könnte man eine Degradation bei Material 6 (Epigard) vermuten, wo ab der achten Implantationswoche eine sprunghafte Zunahme der Infekte zu verzeichnen war,

denn bis zur sechsten Woche war nach Angaben der Hersteller die Polytetrafluoräthylenschicht als bakterien- undurchlässig beschrieben worden. Das Dacron-Velours wurde als 5 mm breite Manschette im Haut-Anastomose-Bereich der Implantate verwendet, um einer subkutan - der äußeren Röhrchenoberfläche entlang - fortschreitenden Entzündung entgegenzuwirken. Affeld et al. (1) beschrieben diesen Bereich des Implantats als "Dreiphasenlinie", wo Körpergewebe, Implantatoberfläche und keimhaltige Umgebung aufeinandertreffen und eine erhöhte Infektgefährdung gegeben war.

Selbst bei den völlig mikroporösen Materialien Gore Tex und Epigard, welche - wie schon beschrieben - zu starker Vereiterung neigten, blieben die Teile des Implantats mit der Dacron-Velours-Manschette häufig unversehrt und zeigten als einzige Röhrchenabschnitte eine Integrationstendenz.

Über ähnliche Ergebnisse mit Dacron-Velours-Hautdurchleitungen berichten Myojin et al. (18). Subkutan implantierte Silikonröhrchen, die von einer Dacron-Velours-Hülle umgeben waren, wurden nach einer Einheilungsphase von einem Monat mit Staphylococcus aureus oder E. coli kontaminiert. Die Infektion entwickelte sich nicht, wie erwartet, über die gesamte äußere Implantatoberfläche, sondern wurde innerhalb einer Woche eingedämmt und abgekapselt. In manchen Fällen kam es zu Spontanausheilung.

Damit kann die Dacron-Velours-Manschette an der Dreiphasenlinie als adäquater Schutz vor Infektionen angesehen werden.

In der Arbeit von Merritt et al. (16) wurde die Infektionsrate von dichten und porösen Implantaten untersucht. Es wurden zwei Infektionen provoziert:

1. zum Zeitpunkt der Implantation, 2. nachdem die Gewebereaktion auf dichtes und poröses Material abgeschlossen war. Die Ergebnisse zeigten, daß poröse Materialien bei früher Kontamination leichter infiziert werden konnten als dichte Implantate. War jedoch die bindegewebige Einheilung abgeschlossen, zeigten die porösen Materialien gegenüber einer Kontamination eine höhere Resistenz als die dichten Implantate.

Da die Infektionsgefahr an der äußeren Röhrchenoberfläche durch die Dacronmanschetten weitgehend ausgeschlossen war, die völlig porösen Materialien vom Lumen her einer ständigen Infektion ausgesetzt waren, die zweischichtigen jedoch, trotz der individuell unterschiedlich guten Einheilung, eine vollständige bindegewebige Durchwachsung nicht zuließen, ist das Modell von Bottema et al. (2) vielleicht eine Möglichkeit, um Einwachsen, Innenauskleidung des Lumens und Infekteresistenz zu erreichen. Er schlägt vor, zum Lumen hin eine abdichtende, jedoch resorbierbare Schicht aus Kollagen aufzutragen bei einem ansonsten mikroporösen Kunststoff. So wäre für die akute Kontamination bei Implantation eine dichte Innenschicht vorhanden; später - nach Einwachsen von Bindegewebe in den mikroporösen Teil - wäre die Infektionsgefahr vom Lumen her stark vermindert.

Doch bis zu klinischen Anwendbarkeit als Trachealprothese, die eingesetzt wird, wenn die übliche End-zu-End-Anastomose ihre Grenze hat, müssen sich die als geeignet angesehenen Kunststoffe in modifizierter Form im Großtierversuch bewährt haben (9,,10, 11, 12, 13, 15, 17, 22, 26, 29).

V. Zusammenfassung und Beantwortung der Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, ein Kunststoffmaterial zu finden, das anhand von makroskopischen und mikroskopischen Untersuchungen als geeignet angesehen werden kann, um als röhrenförmiges Implantat im infizierten Gebiet eingesetzt zu werden.

Bei 72 Ratten wurden subkutan Kunststoffröhrchen implantiert, die an ihren Enden mit der Haut anastomosiert waren. Die Kunststoffröhrchen bestanden aus sechs unterschiedlichen Materialien. Der kontrollierte Zeitraum der Versuche umfaßte 24 Wochen.

Die porösen Materialien Gore Tex^R und Epigard^R sind nicht empfehlenswert, da die vom Lumen her eindringende Infektion letztlich zur Zerstörung der Implantate führte.

Von den Materialien Polyurethanzuckerfolie, Sprühprothese Reutlingen, Polypropylenvlies und Dacron-Velours mit einer nicht porösen Innenschicht aus Pellethane konnte man zwei Materialien als geeignet ansehen: Die Sprühprothese Reutlingen und die Dacron-Velours-Prothese. Beide Materialien zeigten eine gute Integration und eine geringe entzündliche Reaktion.

Die Polyurethanzuckerfolie wies trotz der guten bindegewebigen Einheilung eine relativ starke entzündliche Reaktion auf und schien von Fremdkörperriesenzellen phagozytiert zu werden. Polypropylen zeigte zwar geringe Entzündungszeichen, aber auch eine geringe Integrationstendenz.

VI . Literaturverzeichnis

1. Affeld, K., N. Buanga, W. Hepp, F. Rennekamp,
E. S. Bücherl:
Untersuchung der biomechanischen Eigenschaften von
Trache und Ösophagus und Folgerung für die Entwick-
lung von entsprechenden Prothesen.
Biomed. Technik 22, 339 (1977)
2. Bottema, J. R., J. Feijen, H. W. M. ten Hoopen,
I. Molenaar, Ch. R. H. Wildevuur:
Microporous tracheal prosthesis: Incorporation and
prevention of infection.
Trans.Am. Soc. Artif. Intern. Organs XXVI, 412 (1980)
3. Bottema, J. R., Ch. R. H. Wildevuur:
Tracheal prosthesis: Evaluation of microporous material.
Proc. Eur. Soc. Artif. Organs 5, 206 (1978)
4. Bottema, J. R., I. Molenaar, Ch. R. H. Wildevuur,
H. W. M. ten Hoopen, J. Feijen:
Evaluation of different materials for use in trachea
prosthesis.
First World Biomat. Congress Baden 1980
5. Campbell, C. D., D. H. Brooks, M. W. Webster,
D. L. Diamond, R. L. Peel, H. T. Bahnson:
Expanded microporous polytetrafluoroethylene as a
vascular substitute: A two year follow-up.
Surgery, St. Louis, 85, 177 (1979)
6. Carstensen, G.:
Der derzeitige Stand der Alloplastik in der Medizin:
Implantation von Gefäßprothesen.
Nova Acta Leopoldina N. F. 50, Nr. 234, 37 (1979)

7. Clark, R. E., J. C. Boyd, J. F. Moran:
New principles governing the tissue reactivity of
prosthetic materials.
J. Surgical Res. 16, 510 (1974)
8. Corovic, D., P. G. Kirchhoff, D. Sinapius:
Dacron-Velours-Prothese: Probleme bei Implantationen
im femoro-poplitealen Abschnitt. Angiographische und
histologische Befunde.
Thoraxchirurgie 22, 512 (1974)
9. Farmer, A. W., W. G. McCain, L. G. Farkas:
Replacement of a tracheal defect in the dog by a
preformed composite graft.
Plastic & Reconstructive Surgery 47, 262 (1971)
10. Grillo, H. C., E. F. Dignan, T. Miura:
Extensive resection and reconstruction of mediastinal
trachea without prosthesis or graft: An anatomical
study in man.
J. Thoracic and Cardiovasc. Surgery 48, 741 (1964)
11. Grillo, H. C.:
Circumferential resection and reconstruction of the
mediastinal and cervical trachea.
Ann. Surgery 162, 374 (1965)
12. Heberer, G., F. W. Schildberg, A. Valesky, W. J.
Stelter:
Trachea-Rekonstruktionen bei entzündlichen Stenosen
und Tumoren.
Der Chirurg 51, 283 (1980)

13. Hofmann, D., D. Filler, K. W. Fritz, R. Jander:
Alloplastischer Trachealersatz mit Biocarbone.
Langenbecks Arch. Chir. 350, 199 (1980)
14. Konrad, R. M., A. Seeling:
Problematik des alloplastischen und autoallo-
plastischen Trachealersatzes.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 322, 918 (1968)
15. Lick, R. F.:
Tierexperimentelle Untersuchungen zum allopla-
stischen Tracheaersatz nach Kontinuitätsresektion.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 322, 900 (1968)
16. Merritt, K., J. W. Shafer, S. A. Brown:
Implant site infection rates with porous and
dense materials.
J. Biomed. Mat. Res. 13, 101 (1979)
17. Mulliken, J. B., H. C. Grillo:
The limits of tracheal resection with primary
anastomosis.
J. Thoracic Cardiovasc. Surg. 55, 418 (1968)
18. Myojin, K., A. F. von Recum:
Experimental infections along subcutaneous conduits.
J. Biomed. Mat. Res. 12, 557 (1978)
19. Nelson, R. J., R. A. White, R. S. Lawrence, M. D.
Walkinshaw, F. L. Fiaschetti, E. W. White, F. M.
Hirose:
Development of a microporous tracheal prosthesis.
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs XXV, 8 (1979)

20. Neville, W. E., P. J. P. Bolanowski, H. Soltanzadeh:
Prosthetic reconstruction of the trachea and carina.
J. Thoracic Cardiovasc. Surg. 72, 525 (1976)
21. Roon, A. J., J. M. Malone, W. S. Moore, B. Bean,
G. Campagna:
Bacteremic infectability: A function of vascular
graft material and design.
J. Surg. Res. 22, 489 (1977)
22. Sabás A. A., J. B. Uez, O. Rojas, R. A. Inones,
J. A. Aranguren:
Replacement of the trachea with dura mater.
J. Thoracic Cardiovasc. Surg. 74, 761 (1977)
23. Salvatore, J. E., W. S. Gilmer, M. Kashgarian,
W. R. Barbee:
An experimental study of the influence of pore size
of implanted polyurethane sponges upon subsequent
tissue formation.
Surgery, Gynecology & Obstetrics , p. 463 (April 1961)
24. Sauvage, L. R., K. E. Berger, S. J. Wood, S. G. Yates,
J. C. Smith, P. B. Mansfield:
Interspecies healing of porous arterial prostheses.
Arch. Surg. 109, 698 (1974)
25. Upjohn Informationsschrift (DSG Report No. 17):
Highlights: Pellethane 2363 Series
26. Valesky, A., F. J. Lehnhardt und F. W. Schildberg:
Wundheilung von Trachealanastomosen.
Chirurg 52, 648 (1981)

27. Vogt-Moykopf, I., H. Lüllig, H. Toomes, H. Weidauer:
Tracheaersatz am Menschen, kombinierte Eingriffe
an Bronchien und Gefäßen der Lunge.
Langenbecks Arch. Chir. 352, 285 (Kongreßbericht 1980)
28. Vollmar, J., B. Heyden, H. Hamann:
Gefäßersatz durch Kunststoffe.
Münch. Med. Wschr. 121, 591 (1979)
29. Weerda, H., K. Schumann:
Unsere Erfahrungen mit der Trachealchirurgie.
HNO 28, 291 (1980)
30. Weidauer, H., I. Vogt-Moykopf, H. Toomes:
Der prothetische Tracheaersatz mit Kunststoff.
Laryng.-Rhinol. 60, 29 (1981)
31. Weiss, J. P., F. V. Lorenzo, C. D. Campbell, R. L.
Myerowitz, M. W. Webster:
The behaviour of infected arterial prostheses of
expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex).
J. Thoracic Cardiovasc. Surg. 73, 630 (1977)
32. Weller, S., K. Weise, K. H. Hopf:
Möglichkeiten der temporären Wunddeckung.
Symp. Berlin 1980, Symp. Sindelfingen 1981:
Informationsschrift Fa. Parke-Davis Co.
33. Persönliche Mitteilung der Fa. W. L. Gore & Co. GmbH

Herrn Prof. Dr. E. S. Bücherl danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und für die Bereitstellung des Tieroperationsplatzes im Institut für experimentelle Chirurgie.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Dr. H. H. Schauwecker für die Unterstützung bei der Planung der Experimente und der Ausarbeitung der Ergebnisse.

Herrn Dr. N. Schnoy vom Pathologischen Institut des Klinikum Charlottenburg, der mir bei der Auswertung der histologischen Präparate beratend zur Seite stand, bin ich zu Dank verpflichtet.

Frau Popp danke ich für die technische Unterstützung bei der histologischen Aufarbeitung der Präparate.

LEBENS LAUF

Am 7.12.55 wurde ich als erstes Kind des Textilkaufmanns Bruno Philipp und seiner Ehefrau Hiltrud, geb. Seelbach, in Siegen/Westfalen geboren.

Von 1962 bis 1966 besuchte ich die Grundschule in Netphen, danach wechselte ich zum neusprachlichen Jung-Stilling-Gymnasium in Hilchenbach über, wo ich im Juni 1975 das Abitur ablegte.

Bis zu meinem Grundwehrdienst studierte ich an der Gesamthochschule Paderborn Theologie und Philosophie. Nach Ableistung von 8 Monaten Grundwehrdienst begann ich zum Wintersemester 1976/77 das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin.

Im Sommersemester 1978 bestand ich das Physikum, im Wintersemester 79/80 legte ich den ersten Teil, im Wintersemester 81/82 den zweiten Teil des Staatsexamens ab. Danach wechselte ich zur Friedrich-Alexander-Universität Erlangen, wo ich am 8.6.1983 das Medizinische Staatsexamen ablegte.

Von Juni bis Dez. 1983 leistete ich den Restwehrdienst als Stabsarzt an der Chirurgischen Klinik des Bundeswehrkrankenhauses in Amberg ab.

Seit dem 1.1.1984 bin ich als Assistenzarzt an der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universität Erlangen (Direktor: Prof. Dr. M. E. Wigand) tätig.

Im Jan. 1983 heiratete ich die Assistenzärztin Dr. Gabriele Engelbrecht; im Aug. 83 wurde unser Sohn Stephan-Alexander geboren.

Druck: Copy Center 2000
Obere Karlstraße 30
8520 Erlangen